UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Daniel GREILSAMMER

Né le 3 Juin 1946 à Paris-16e

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES : LES LÉSIONS MYOCARDIQUES EXPÉRIMENTALES DE L'HUILE DE COLZA, LEUR MÉCANISME BIOCHIMIQUE.

ETUDE COMPARATIVE AVEC D'AUTRES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES.

Président de Thèse : Monsieur Pierre MAURICE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0026

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HOTEL DIEU

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Daniel GREILSAMMER

Né le 3 Juin 1946 à Paris-16e

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES : LES LÉSIONS MYOCARDIQUES EXPÉRIMENTALES DE L'HUILE DE COLZA, LEUR MÉCANISME BIOCHIMIQUE.

ETUDE COMPARATIVE AVEC D'AUTRES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES.

Président de Thèse : Monsieur Pierre MAURICE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

UNIV.
LEIDEN,
BIBL.

A mes Parents

A ma soeur

A mes frères

A Edith

A mes camarades

A Monsieur le Professeur P. MAURICE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur d'accepter

de présider notre thèse

A Monsieur le Professeur R. LEVILLAIN

Qui nous a donné le sujet de notre thèse
et nous a constamment aidé dans sa
réalisation

A Messieurs G. ROCQUELIN

et N. VODOVAR

Qui nous ont aidé de leurs conseils

Je remercie la S.E.R.M.E.P.

Qui nous a aidé dans la réalisation de cette thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES : LES LESIONS MYOCARDIQUES EXPERIMENTALES DE L'HUILE DE COLZA, LEUR MECANISME BIOCHIMIQUE.

ETUDE COMPARATIVE AVEC D'AUTRES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES.

-:-

INTRODUCTION

-:-

Depuis la 2e guerre mondiale, l'huile de Colza a pris une importance grandissante dans les matières grasses alimentaires (huiles "de table", huiles "supérieures", margarine, ou incorporée à divers aliments).

1) Sa production initialement commencée au Canada en 1942 (1) pour usage industriel (lubrifiant) s'est rapidement développée pour des raisons économiques (agriculture-exportation) et domestiques (accroissement de la demande en matières grasses alimentaires). Elle a pris une importance économique et politique considérable en raison de la possibilité du colza de pousser avec succès sous les climats les plus rigoureux de la zone tempérée (Suède, Danemark, Pologne, Chili, Canada (2). La production mondiale d'huile de Colza s'est élevée en 1969 à 1 700 000 tonnes. La France pour sa part en a consommé 120 000 tonnes, soit 20 à 25 % des huiles fluides alimentaires à notre disposition sur le marché.

Il existe à l'heure actuelle 4 types d'huiles de Colza :

- une huile de Colza vrai (Brassica Napus), couramment produite et consommée en Europe
- une huile de Navette (Brassica Campestris) surtout produite au Canada
- une huile de Canbra (Canadian Brassica) sélectionnée par les généticiens canadiens pour sa pauvreté en acide érucique et commercialisée au Canada depuis 1972.

- une huile de Franbra sélectionnée en France pour sa pauvreté en acide érucique et qui devrait être commercialisée assez rapidement.

2) Très tôt de nombreux chercheurs ont observé que l'huile de Colza différait des autres huiles en usage par certains effets physiologiques :

- elle entraîne un accroissement du cholestérol surrénalien (3) (4)
- il a été suggéré qu'elle interférait avec la reproduction des rats (5)
- mais surtout des études sur le rat ont montré que parmi d'autres effets elle retardait la croissance et avait une mauvaise utilisation digestive (6) (7) (8) (9) (10). Le travail de base a été fait par THOMASSON en 1955 (9) qui étudiant la relation existant entre la croissance et l'ingestion de 20 huiles et graisses naturelles différentes a constaté que dans le lot de rats soumis à un régime comprenant 73 % en Cal. d'huile de Colza, le taux de mortalité était de 100 % au bout de 37 jours. THOMASSON et BOLDINGH (10) ont montré que les troubles de croissance observés chez le rat avec l'huile de Colza devaient être attribués à l'acide érucique (acide Δ 13-14 cis docosenoïque) contenue dans cette huile.

Cependant, il a fallu attendre 1960 pour que ROINE et coll. (11) observent des aspects histopathologiques au niveau du myocarde chez le rat et le porc soumis à des régimes riches en huile de Colza. Il constatait alors que les rats nourris à plus de 50 % en cal. du régime en huile de colza présentaient des changements inflammatoires interstitiels au niveau du myocarde.

8 ans plus tard, en 1968, les travaux sont repris par ROCQUELIN et CLUZAN (12) qui montrent qu'on peut obtenir des

lésions myocardiques chez le rat avec des régimes équilibrés contenant des taux d'huile de Colza bien moindres que ceux employés par ROINE.

Les années suivantes, ABDELLATIF et VLES (13) (14) et BEARE ROGERS et coll. (15) (16) confirment ces résultats chez des animaux de diverses espèces.

Enfin, en 1972, VODOVAR (17) et BODAK (18) ont étudié l'aspect ultrastructural de la fibre myocardique du rat ayant reçu un régime enrichi en huile de Colza.

3) Avant d'aborder l'étude proprement dite des lésions myocardiques dues à des régimes riches en huile de Colza, rappelons brièvement

a) la composition physicochimique des différents types d'huile de Colza et leurs particularités :

Principaux acides gras	COLZA	NAVETTE	CANBRA
palmitique C 16 : 0	3	3	3 à 5
stéarique C 18 : 0	1 à 2	1 à 2	1 à 2
oléique C 18 : 1	15 à 20	30	60
linoléique C 18 : 2	15	15 à 20	20
linolénique C 18 : 3	6 à 10	6 à 10	8 à 10
arachidique C20 : 0	traces	traces	traces
gadoleique C 20 : 1	10	10	< 2
behenique C 22 : 0	traces	traces	traces
érucique C 22 : 1	40 à 50	25 à 35	2 à 3

composition (%) moyenne en acides gras
des huiles de Colza, de Navette et de Canbra

On constate que :

1°- ces huiles alimentaires se caractérisent par leur

faible teneur en acides gras saturés, et par une teneur non négligeable en acide linoleique et linolenique.

2°- les huiles de Colza et de Navette se caractérisent par la présence d'acides gras à très longues chaînes (gadoleique C 20 : 1 et érucique C 22 : 1) représentant 35 à 60 % des Acides gras totaux ainsi que par le fait que ces monoènes à longues chaînes sont presque exclusivement estérifiés sur les positions 1-3 (externes) de la molécule de glycérol.

b) Les protocoles expérimentaux utilisés par les différents groupes de recherche :

- quel que soit l'animal utilisé, on divise toujours l'échantillon en 2 lots : l'un recevant un régime équilibré comportant un pourcentage variable de la ration calorique en huile de Colza (ou de Canbra), l'autre un régime isocalorique en huile de contrôle (huiles de maïs, arachide, soja, tournesol).

- les divers lots sont sacrifiés à des dates variables allant du 1er jour au 7e mois, pendant toute cette période, l'animal sauf exception est nourri ad libitum.

- la technique de fixation varie. La plus courante est la technique de fixation par perfusion de l'aorte abdominale après arrêt du coeur (rat). Chez le porc où une injection totale de l'animal est impossible tous les fragments des viscères prélevés sont mis dans un liquide adéquat en vue de leur étude microscopique.

- les prélèvements sont effectués au niveau des ventricules, des oreillettes, des auricules, du septum, de la pointe.

PREMIERE PARTIE

-:-

LES LESIONS MYOCARDIQUES EXPERIMENTALES OBSERVEES AU COURS DES REGIMES RICHES EN HUILE DE COLZA

-:-

Depuis les premières observations anatomo-pathologiques de ROINE en 1960 (11) chez le rat et le porc, les études effectuées par les différents groupes de recherche ont montré que :

1°/ il se produisait plusieurs phénomènes histopathologiques, distincts et successifs au niveau du myocarde

- . une lipidose
- . une altération du tissu interstitiel
- . une nécrose des fibres myocardiques.

2°/ Ces résultats initialement observés chez le rat pouvaient être étendus à d'autres espèces (Porc, singe, canard ...)

I/ Les 3 phénomènes histopathologiques observés au niveau du myocarde du rat

1°/ La Lipidose intramyocardique

A/ Aspect commun à toutes les observations :

a/ Chronologie :

. Dès les premiers jours d'administration ad libitum d'un régime contenant des teneurs variables d'huile de Colza, on observe une accumulation lipidique intramyocardique attei-

gnant rapidement son maximum (3 à 7 jours) et régressant assez rapidement.

b/ Aspect macroscopique :

. Le coeur est remarquable par sa pâleur dès le 1er jour et cette pâleur est maximale entre 3 et 6 jours.

c/ Aspect microscopique :

. On observe une accumulation de gouttelettes lipidiques sous forme d'inclusions sphériques de dimensions variables au niveau des myofibrilles (comme d'ailleurs au niveau de tous les muscles squelettiques).

d/ Aspect ultrastructural : (17) (18) (photo 1)

. Les gouttelettes lipidiques telles qu'elles sont décrites par les différents chercheurs se présentent dans le cytoplasme sous une forme sphérique, opaques aux électrons, de 0,8 à 1 μ de diamètre.

. Pour certains (17) elles seraient cernées par une très fine membrane, pour d'autres elles seraient libres dans le cytoplasme (18) (cf. note 1).

. Les gouttelettes sont situées dans les espaces intermyofibrillaires, entre les mitochondries et de façon préférenticlle au niveau des lignes Z.

. Elles repoussent les structures de voisinage : mitochondries et noyau en particulier.

. Les myofibrilles ne contiennent jamais de lipides.

. Les fibroblastes se chargent également de lipides, les cellules endothéliales n'en contiennent jamais.

e/ Etude qualitative de la lipidose myocardique

. L'analyse de la nature des lipides accumulés dans le tissu myocardique (19) a montré chez le rat nourri avec un régime contenant 50 % en calories d'huile de Colza pendant 3 jours que l'accumulation lipidique (qui passe de 3 % à 8 % du poids de matière fraîche en 3 jours) était due en grande partie à un accroissement des triglycérides (qui passent de 0,62 % à 6,21 %) et dans une moindre mesure des acides gras libres (qui passent de 0,11 % à 0,45 %) alors que le taux des phospholipides et du cholestérol restait inchangé.

. Les acides gras totaux des lipides myocardiques au bout de 3 jours consistaient en 27 % d'acide érucique, réduite à 15 % au bout de 42 jours.

. Ces résultats confirment les observations de ROCQUELIN (20), ainsi que celles de BODAK (18) au microscope électronique. En effet, les gouttelettes lipidiques sont plus opaques aux électrons que celles des rats soumis au régime arachide, suivant en cela HEGGTVERT et coll. (21) qui pensent que les triglycérides d'acides gras insaturés seraient plus opaques aux électrons que les triglycérides d'acides gras saturés.

B/ Etude comparative (chez le rat)

a/ dans le temps :

. Le tableau ci-après souligne que s'il existe des différences tenant à la souche de rat utilisée (Charles Rivers ou Wistar), à l'âge du rat, à la dose (en % de la ration calorique) d'huile de Colza dans le régime, on observe dans tous les cas :

1 - une lipidose myocardique de survenue rapide (en moyenne au bout de 2 jours)

2 - un pic maximum vite atteint (en moyenne au bout d'une semaine)

3 - une régression rapide de ce pic, avec dans certains cas une disparition incomplète de la lipidose.

. On comprend que ROINE (11) n'ait pas observé de lipidose puisqu'il n'a examiné ses rats qu'au bout de 13 jours pour les uns, 43 jours pour les autres.

	. souche . âge . dose . contrôle	Début	maximum	régression
ROCQUELIN et CLUZAN (12)	. Wistar . mâle sevré . 30% en cal. . Arachide	24 premières heures	entre le 3e et le 7e j	en 16 semaines sans jamais disparaître
BEARE ROGERS (8)	. Ch.Rivers . sevré . 40% en cal. . maïs	3e j	au bout d'une semaine	- encore importante au bout de 4 s. - a quasiment disparu à la 20e s.
ABDELLATIF et VLES (13) (microscope)	. Wistar . sevré (3 semaines)mâle . 50 et 60% en cal. . tournesol	24 premières heures	au-delà du 6e jour	- encore importante le 15e jour - la régression commence après 4 à 8 semaines - virtuellement disparu à 16 s.
HOUTSMULLER (19)	. mâle-8 sem. . 50 % en cal.	du 1er au 3e jour	le 3e jour	- à partir du 3e-6e jour - a disparu à la 5e semaine
BODAK (ultramicroscope) (18)	. Wistar . mâle sevré à 3 sem. . 30% en cal. . Arachide	3e jour	le 15e j.	- commence après le 15e jour - minimum atteint à 2 mois - remonte à 7 mois

Tableau comparatif : évolution de la lipidose dans le temps chez le rat soumis à un régime continu en huile de Colza

b/ Avec les régimes de contrôle :

. Avec des régimes contenant des proportions équivalentes (en % de la ration calorique) d'huile d'arachide, de maïs ou de tournesol, on n'observe pas de lipidose myocardique comparable tant dans sa vitesse d'apparition, son maximum rapidement atteint, sa décroissance relativement rapide que dans la nature des lipides accumulés (voir tableau ci-dessous).

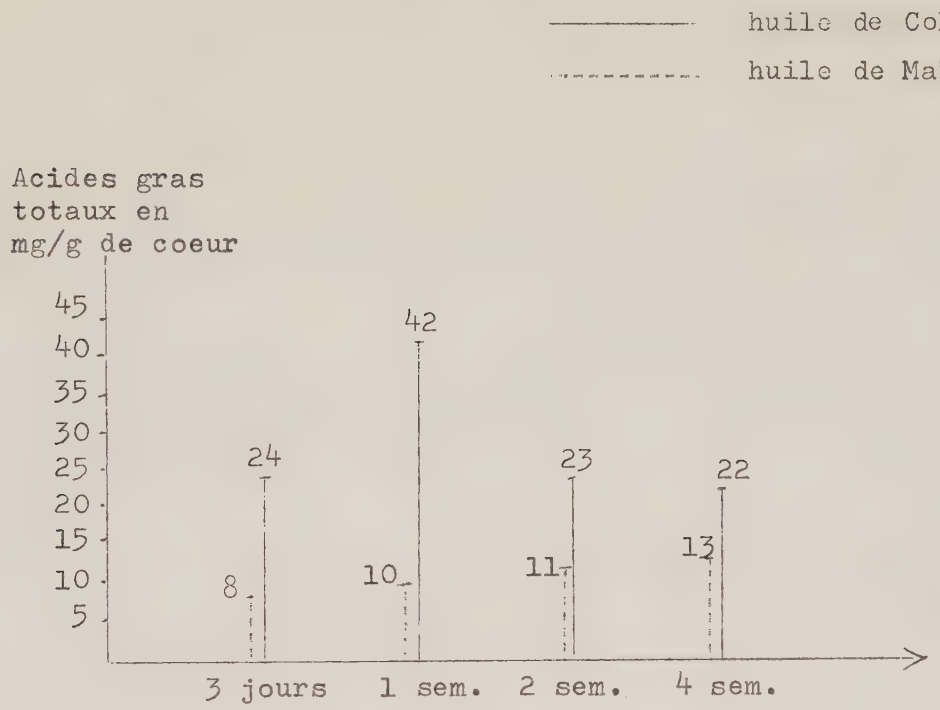


Tableau comparatif des lipides accumulés dans les myocardes de rats soumis à des régimes isocaloriques en huile de colza ou de maïs (40 % en cal)

c/ suivant les doses d'huile de Colza
(calculées en % de la ration calorique)

. ROINE (11) qui utilisait des doses variant de 0 à 70 % en cal., n'a pas observé de lipidose pour les raisons exposées dans le paragraphe précédent.

. ABDELLATIF et VLES (13) ont donné des doses variant de 10 à 60 % en cal. pendant 2 semaines et observé à partir d'un régime à 20 % en cal, une infiltration graisseuse du coeur qui va en augmentant pour des taux supérieurs.

. BEARE ROGERS (8) en donnant des doses de 20 et 40 % en cal. pendant 10 semaines observe une infiltration cardiaque dans les 2 cas (supérieure avec 40 % en cal.).

. Enfin les autres groupes de recherches qui ont donné des doses variant de 30 % en cal (12) (18) à 50 % en cal. (19) ont tous retrouvé la lipidose.

. Il semble donc qu'on puisse parler d'un taux minimal d'huile de Colza (qui se situerait aux alentours de 20 % en cal.) au-dessous duquel la lipidose n'apparaît pas, et qu'au-dessus de ce taux l'intensité de la lipidose myocardique augmente parallèlement à la dose d'huile de Colza ingérée.

d/ régression de la lipidose :

. Pour étudier la régression de la lipidose intramyocardique, ABDELLATIF et VLES (13) ont nourri 4 groupes de 3 rats, pendant 3 jours, avec un régime comprenant 50 % en cal. d'huile de Colza. Puis, un groupe a été sacrifié, les 3 autres ont été nourris pendant 3 jours supplémentaires respectivement, avec un régime sans graisse, un régime à 50 % en cal. d'huile de colza, et un régime à 50 % en cal. d'huile de Tournesol. Ils ont observé les résultats suivants :

- la lipidose est maximale chez les rats nourris uniquement à l'huile de Colza qu'ils soient examinés au 3e ou au 6e jour

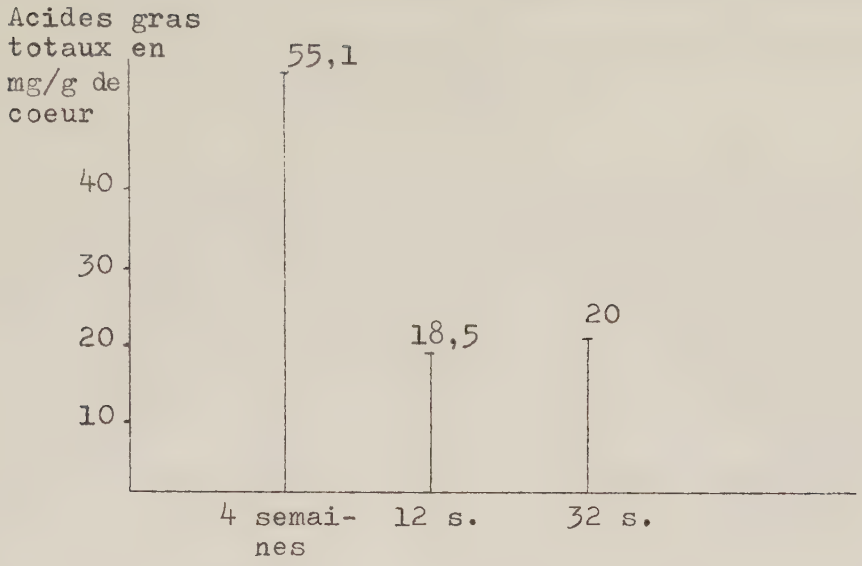
- la lipidose est bien moindre chez les rats nourris au régime sans graisse ou à l'huile de tournesol.

. De même BEARE ROGERS (8) a nourri des rats pendant 1 semaine à un régime contenant 40 % en cal. d'huile de Colza suivi d'un régime de contrôle (huile de maïs + lard) pendant 9 semaines et observé que le myocarde de ces rats ne différait pas histologiquement et biochimiquement de celui des rats nourris depuis le début avec un régime de contrôle.

e/ en fonction de l'âge :

. Un autre point intéressant à souligner, est la différence d'intensité de la lipidose myocardique suivant l'âge de l'animal (21) : (22). L'accumulation lipidique dans le myocarde est très précoce et très importante chez le jeune rat pris au sevrage, le phénomène est encore très marqué chez le rat à 8 semaines (19). Par contre à 12 et 32 semaines (8), chez le rat soumis depuis son sevrage à un régime standart et auquel on fait alors ingérer pendant 1 semaine un régime contenant 40 % en cal. d'huile de Colza, l'accumulation lipidique intramyocardique est moins entte que chez le jeune animal et son pic maximum décroît plus rapidement (voir tableau ci-dessous).

. Ces variations suivant l'âge de l'animal seront reprises dans le chapitre suivant pour expliquer la lipidose (le taux de Carnitine dans les coeurs de rats nouveau-nés n'est que 25 % de celui de l'adulte) (23).



Effets de l'âge sur la lipidose myocardique chez des rats (mâles) ayant reçu un régime à 40 % en cal. d'huile de Colza pendant 1 semaine

(D'après BEARE ROGERS)

2°/ Les altérations du tissu interstitiel (granulome et fibrose) (photos 2 et 3)

. C'est ROINE (11) le premier, à qui la lipidose avait échappé qui a décrit un aspect de myocardite interstitielle chez des rats soumis à un régime contenant plus de 50 % en cal. d'huile de Colza et examinés au bout de 13 jours (pour le régime à 70 % en cal) ou de 43 jours (pour le régime à 50 % en cal).

Les lésions sont décrites de la façon suivante :

1 - un oedème du tissu conjonctif interstitiel

2 - contenant un nombre variable de fibroblastes, histiocytes, lymphocytes et plasmocytes

3 - quelques granulocytes neutrophiles et éosinophiles

4 - ces changements diffus coexistaient également avec des foyers plus circonscrits et évoquaient une "myocardite toxique"

. ROCQUELIN et CLUZAN (12) n'observent pas d'altération tissulaire au bout de 2 mois de régime (à 30 % en cal.) et ce n'est qu'au bout de 6 mois de régime qu'ils observent des lésions de myocardite allant du simple oedème écartant les fibres myocardiques avec un léger infiltrat mononucléé jusqu'aux lésions marquées où domine l'oedème, un infiltrat histiocytaire massif venant occuper des zones où les fibres musculaires ont disparu.

. ABDELLATIF et VLES (13) pour leur part notent après 16 semaines de régime un net accroissement de la fibrose et des foyers histiocytaires.

. Pour BODAK (18) qui a étudié ces altérations du tissu interstitiel au microscope électronique, la réaction histiocytaire interstitielle débute au 7e jour d'un régime enrichi en colza ce qui peut faire penser que la myocardite commencerait dès ce stade. Ces histiocytes sont libres dans l'espace extracellulaire, ont une forme allongée, un noyau ovalaire, un ergastoplasme très développé et sont porteurs d'inclusions lipidiques. Dans les lots de rats de 15 jours, 30 jours et 2 mois ils apparaissent moins nombreux mais sont toujours néanmoins porteurs d'inclusions lipidiques. A sept mois ils sont très nombreux au niveau des foyers de nécrose jeune.

. La fibrose apparaît nettement au bout de 15 jours de régime enrichi en Colza, sous formes de fibres de collagène éparses. A un mois de régime les filaments de collagène se groupent en faisceaux, mais cette fibrose demeure discrète. Elle prend rarement l'aspect d'une fibrose disséquante écartant les faisceaux de cellules myocardiques (18).

3°/ Les lésions cellulaires dégénératives (nécrose des fibres myocardiques) (photo 3)

. La dégénérescence des fibres myocardiques avec myocytolyse puis nécrose est observée par tous les auteurs, à des dates variables suivant le taux d'huile de Colza.

. Ainsi ROCQUELIN et CLUZAN (12) observent au bout de 6 mois de régime (à 30 % en cal. d'huile de colza) des zones où les fibres musculaires ont disparu. BEARE ROGERS et coll. (15) (24) observent une myocytolyse dès la 1ère semaine, des aspects de nécrose au bout de 28 jours et une fibrose au bout de 10 semaines. Des taux supérieurs à 50 % de la ration calorique en huile de colza semblent entraîner plus précocement des lésions nécrotiques : ainsi ROINE et coll. (11) décrivent des nécroses à 13 jours d'un régime à 70 % en cal. et ABDELLATIF et VLES (13) (25) observent des lésions de nécrose après 14 jours de régime à 50 % en cal.

. BODAK (18) observe des foyers de dégénérescence cellulaire myocardique au bout de 7 mois d'un régime à 30 % en cal. d'huile de Colza. Il décrit les lésions histologiques de la façon suivante :

1) au microscope optique, apparaissent des foyers de nécrose de 2 types :

- tantôt foyer de nécrose jeune avec cellules myocardiques complètement nécrosées ou ayant perdu leur striation ; l'afflux histiocytaire et macrophagique est massif ; il y a encore peu de fibrose ;

- tantôt foyer de nécrose plus ancien avec peu de cellules, essentiellement des fibrocytes et surtout beaucoup de fibrose.

2) au microscope électronique, au niveau des foyers de nécrose, il observe :

- une nécrose de la cellule myocardique avec lyse des myofilaments, irrégularités des lignes Z, désalignement des lignes Z d'une myofibrille à l'autre. La transition entre le tissu nécrosé et celui qui ne l'est pas encore se fait au niveau du disque intercalaire.

- des histiocytes, des polynucléaires, des macrophages tous chargés de lipides

- de la fibrose.

3) Au pourtour de la zone nécrosée, il note des modifications ultrastructurales de la cellule myocardique :

- les myofibrilles :

Certaines sont désorientées, surtout dans les régions subsarcolemmiques. On note un élargissement des lignes Z, un désalignement des lignes Z d'une myofibrille à l'autre, des paquets de myofibrilles de longueur réduite séparés par du cytoplasme, aspect qui prédomine au voisinage du disque intercalaire, une désinsertion des myofilaments de leur attache normale sur le disque intercalaire.

- les mitochondries qui étaient normales au 2e mois (comme les myofibrilles), présentent au 7e mois 2 faits très caractéristiques :

- une augmentation de taille pouvant aller jusqu'à 2 à 5 fois les valeurs normales

- des altérations mitochondriales sous la forme d'une irrégularité et d'une diminution de la densité des crêtes, d'une diminution des grains, d'une clarification de la matrice.

- les disques intercalaires prennent un aspect très irrégulier (d'autant plus que la souffrance cellulaire est plus marquée)

- les ribosomes :

Ils sont très nombreux dans les zones où les myofibrilles sont groupées en paquets et désorientées et peuvent réali-

ser ce que BODAK appelle un aspect de "poussière de ribosomes".

- les inclusions lipidiques sontraresà ce stade.
- les microtabules sont bien visibles dans les zones de remaniement cellulaire et prédominent au voisinage du disque intercalaire.
- la membrane sarcolemmique, la membrane basale, la charge en glycogène, le système T, le système L, les liposomes et le noyau sont normaux.

Photo 1

Myocarde de rat ayant ingéré de l'huile de colza pendant 7 jours (cliché N. VODOVAR) -
Grossissement : x 11000

Les inclusions lipidiques sont situées dans les espaces intermyofibrillaires, préférentiellement au niveau des lignes Z, repoussant les structures avoisinantes

Photo 2

Myocarde de Rat ayant ingéré de l'huile de colza pendant 2 mois (cliché R. LEVILLAIN)

Grossissement : x 400

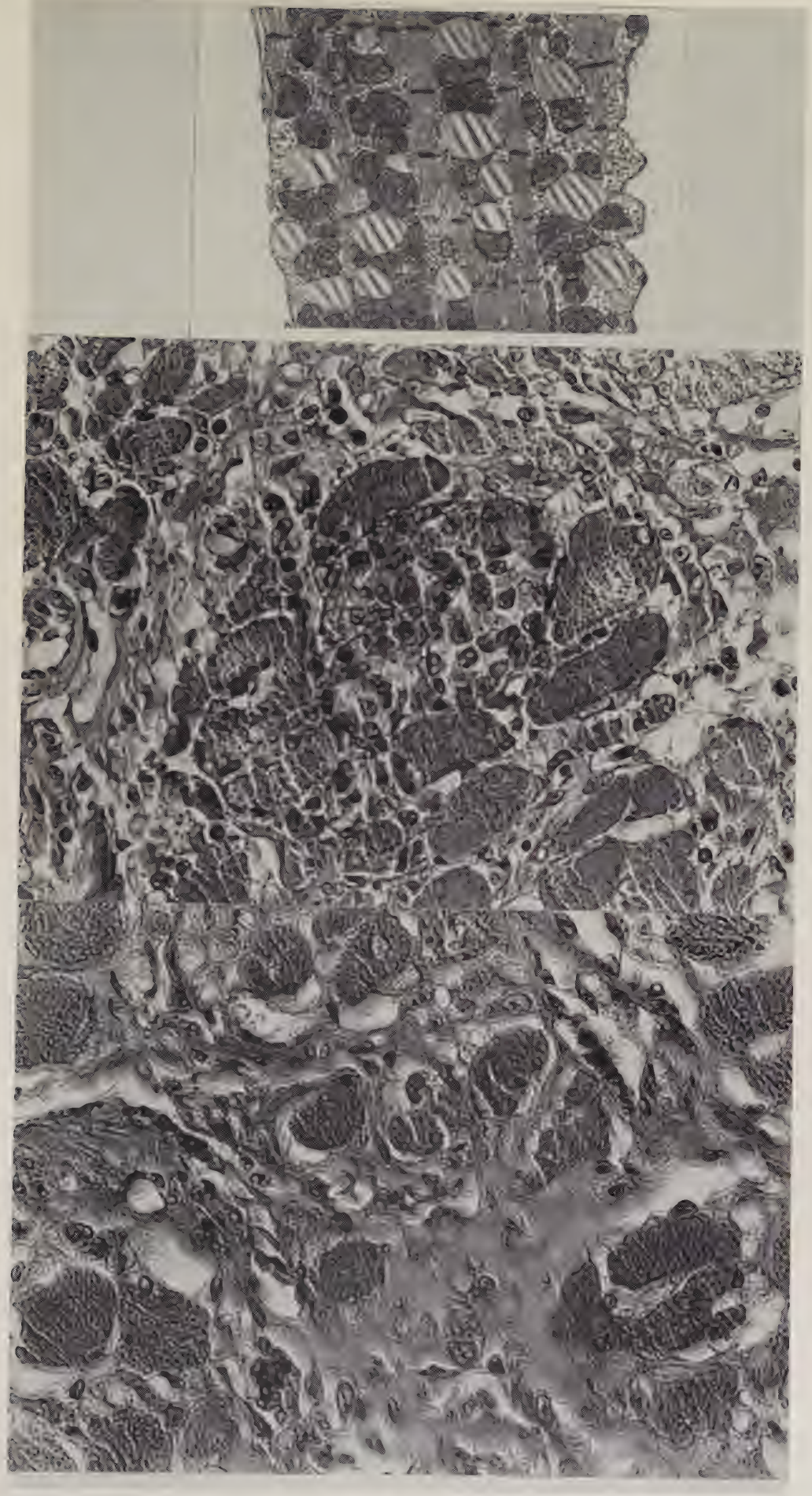
Les fibres myocardiques altérées sont dissociées par un granulome constitué par des cellules mononucléées, en périphérie il existe un oedème modéré

Photo 3

Myocarde de Rat ayant ingéré de l'huile de colza pendant 6 mois (cliché R. LEVILLAIN)

Grossissement : x 400

Les fibres myocardiques atrophiques sont dissociées par une sclérose dense pauvre en éléments cellulaires



II/ Chez d'autres animaux que le rat :

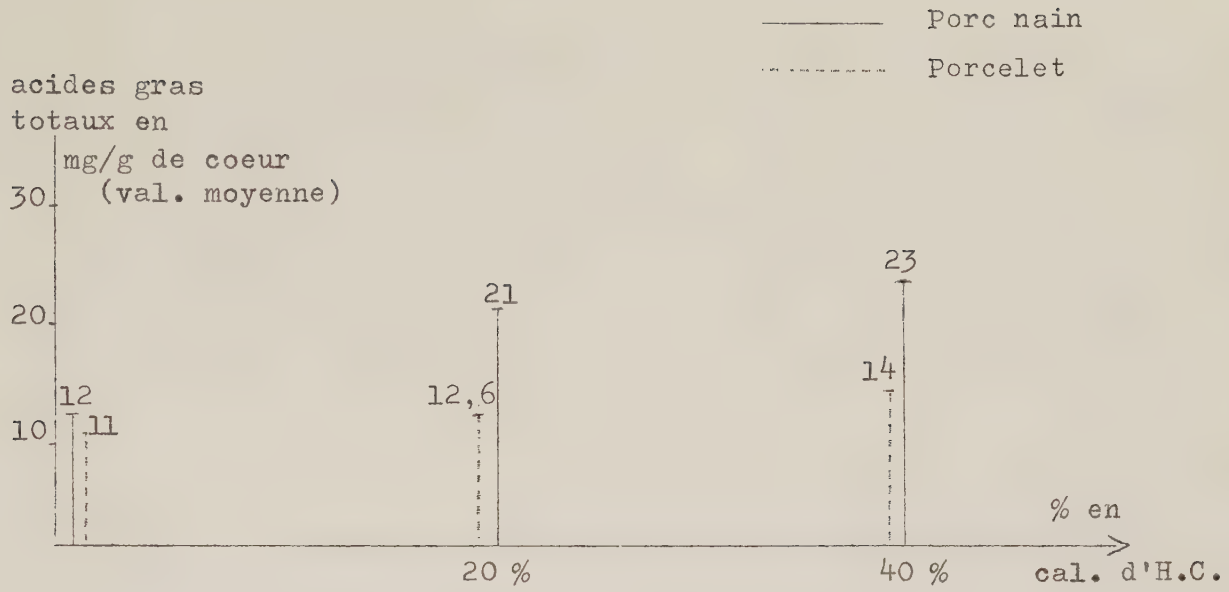
. On ne sait pas à l'heure actuelle quelle espèce possède le myocarde le plus semblable à celui de l'homme. Il semble même que pour l'étude de certaines drogues la sélection d'espèces, d'un point de vue phylogénique se soit montrée être une des plus mauvaises solutions (26).

. Néanmoins, dans l'étude des effets d'un régime riche en huile de Colza chez plusieurs animaux, les réponses varient mais aucune espèce n'a montré d'absence complète de réaction histopathologique du myocarde.

1°/ Le porc :

A/ ROINE (11), dans la première observation anatomo pathologique du myocarde du porc soumis à un régime enrichi en huile de Colza (28 % en cal.) avait observé une myocardite interstitielle, mais constatait les mêmes lésions chez un porc soumis à un régime isocalorique en huile de Soja.

B/ BEARE ROGERS (16), a nourri des porcs nains et des porcelets pendant 1 semaine à des régimes contenant 20 ou 40 % en cal. d'huile de Colza et constaté que ces animaux n'accumulaient que peu ou pas d'acide érucique (ou d'autres acides gras) dans le myocarde, mais qu'à l'examen microscopique cependant, on objectivait un agrégat de molécules lipidiques sous forme de globules graisseux intramyocardiques. De plus à 40 % en cal. d'huile de Colza, certains porcs nains présentent une myocytolyse.



Lipidose myocardique chez le porc nain et le porcelet ayant reçu pendant 1 semaine des régimes à 20 et 40 % d'huile de Colza

(d'après BEARE ROGERS)

C/ Enfin LEVILLAIN et coll. (27) dans une étude récente portant sur 45 porcs, a observé le myocarde de ces porcs soumis, les uns à un régime riche en huile d'Arachide, les autres à un régime comprenant 25 % en cal. d'huile de Colza (et un 3e groupe recevant de l'huile de Canbra dont nous parlerons dans la 2e partie). Ces divers lots ont été sacrifiés successivement les 7e, 20e, 45e, 90e et 180e jours après le début du régime. Sur chaque coeur 12 prélèvements ont été effectués au niveau des ventricules, des oreillettes, des auricules, du septum et de la pointe.

On observe :

a) une surcharge lipidique des fibres myocardiques, visible le 7e et le 20e jour, puis qui va en diminuant. Alors

qu'avec le régime à base d'arachide 1 fibre sur 50 est touchée, avec le Colza une fibre sur 8 à 10 est surchargée en graisse.

b) des modifications de la structure de la fibre myocardique sont observées à partir du 45e jour et vont en augmentant. La microscopie optique révèle : une modification de la colorabilité de la fibre et un gonflement. Le noyau devient arrondi, il augmente de volume et s'entoure d'un halo clair. Une traînée pulvérulente apparaît de part et d'autre du noyau, et s'étend longitudinalement. Les striations disparaissent et la cellule se nécrose.

En microscopie électronique, on observe une multiplication et une augmentation de volume des mitochondries (photos 4 et 7), des modifications des lignes Z, une contraction des myofibrilles, une dégradation de la lame basale et de la membrane plasmique des cellules myocardiques (photo 6).

c) des altérations du tissu interstitiel : essentiellement caractérisées par l'apparition d'un granulome formé d'éléments histiocytaires, de fibroblastes et de macrophages. A partir du 90e jour on voit apparaître une sclérose collagène. Les mêmes faits sont révélés par la microscopie électronique (photos 5 et 8).

. Les porcs absorbant de l'huile d'arachide ne présentent pas ces lésions dégénératives.

. Au total, on observe chez le porc des lésions myocardiques très semblables à celles observées chez le rat avec cependant pour certains (porcs nains et porcelets) une accumulation lipidique moins nette.

Photo 4

Myocarde de porc ayant ingéré de l'huile de colza pendant 6 mois
(cliché N. VODOVAR)
grossissement : x 9000

Aspect mitochondrial anormal : multiplication et augmentation de volume des mitochondries

Photo 5

Myocarde de porc ayant ingéré de l'huile de colza pendant 6 mois
(cliché N. VODOVAR)
grossissement : x 16000

Fibroblaste avec inclusions lipidiques

Photo 6

Myocarde de porc ayant ingéré de l'huile de colza pendant 6 mois
(cliché N. VODOVAR)

grossissement : x 11000

Nécrose de la cellule myocardique avec afflux histiocytaire et macrophagique

Photo 7

Myocarde de rat ayant ingéré de l'huile de colza pendant 6 mois
(cliché N. VODOVAR)
grossissement :
x 30000

Mégamitochondrie : irrégularité et diminution de la densité des crêtes, raréfaction des grains, clarification de la matrice

Photo 8

Myocarde de porc ayant ingéré de l'huile de colza pendant 6 mois
(cliché N. VODOVAR)

grossissement : x 11000

Fibro-sclérose et désorganisation des fibres myocardiques atrophiées

2°/ Le Singe (Saïmiri Sciureus)

. BEARE ROGERS (16) ayant soumis des singes Saïmiri à des régimes contenant 20 et 40 % de la ration calorique en huile de Colza pendant 10 semaines note :

A/ Au bout d'une semaine : on observe des gouttelettes lipidiques intramyocardiques aussi bien chez le singe ayant reçu un régime riche en huile de Colza que chez ceux ayant reçu le régime de contrôle, ainsi qu'une intolérance aux teneurs élevées de matières grasses dans le régime pendant les premiers jours de l'expérience. Par ailleurs dès ce stade, pour un régime à 40 % en huile de colza on observe des signes de myocytolyse.

B/ Par contre, au bout de 10 semaines de régime, les gouttelettes lipidiques persistent chez les animaux recevant de l'huile de colza alors qu'elles ont disparu chez les témoins et, à l'inverse du rat, on retrouve dans le myocarde plus d'acide érucique (15,6 % des acides gras totaux) qu'après une semaine d'expérience (4,9 % des acides gras totaux). De plus, à 10 semaines existent chez certains outre une myocytolyse, des signes de fibrose myocardique (pour un taux de 40 % en cal. d'huile de Colza).

3°/ Le Caneton : (14) (28)

. On constate comme chez le rat, une infiltration graisseuse du coeur et des muscles squelettiques à partir d'un taux de 35 % en cal. d'huile de Colza, sous forme de vacuoles et de gouttelettes lipidiques. Elles sont associées fréquemment à un oedème et une désintégration des fibres musculaires et parfois à une infiltration cellulaire (notamment une infiltration leucocytaire chez les animaux morts au cours de l'expérience). Si le régime est prolongé, apparaît une fibrose interstitielle du myocarde.

. Par contre, à la différence du rat, on observe une mortalité accrue, un hydropéricarde, des modifications du foie (cirrhose) et de la rate, ainsi que des troubles sanguins (élévation de l'hématocrite et des réticulocytes).

4°/ La Gerbille : (Meriones unguiculatus)

. BEARE ROGERS (16), soumettant des gerbilles à un régime contenant 40 % en cal. d'huile de Colza, note au bout d'une semaine non seulement comme chez le porc nain, le porcelet et le singe une accumulation microscopique de gouttelettes lipidiques intramyocardiques mais également pour la gerbille sevrée une élévation significative du taux des lipides myocardiques.

5°/ Des expériences ont également été faites sur le cobaye et le lapin (29) (30). Chez ce dernier, au bout de 87 semaines d'un régime à 40 % en cal. d'huile de Colza, on note une fibrose myocardique diffuse et une cirrhose hépatique, ainsi qu'un taux de cholestérol élevé.

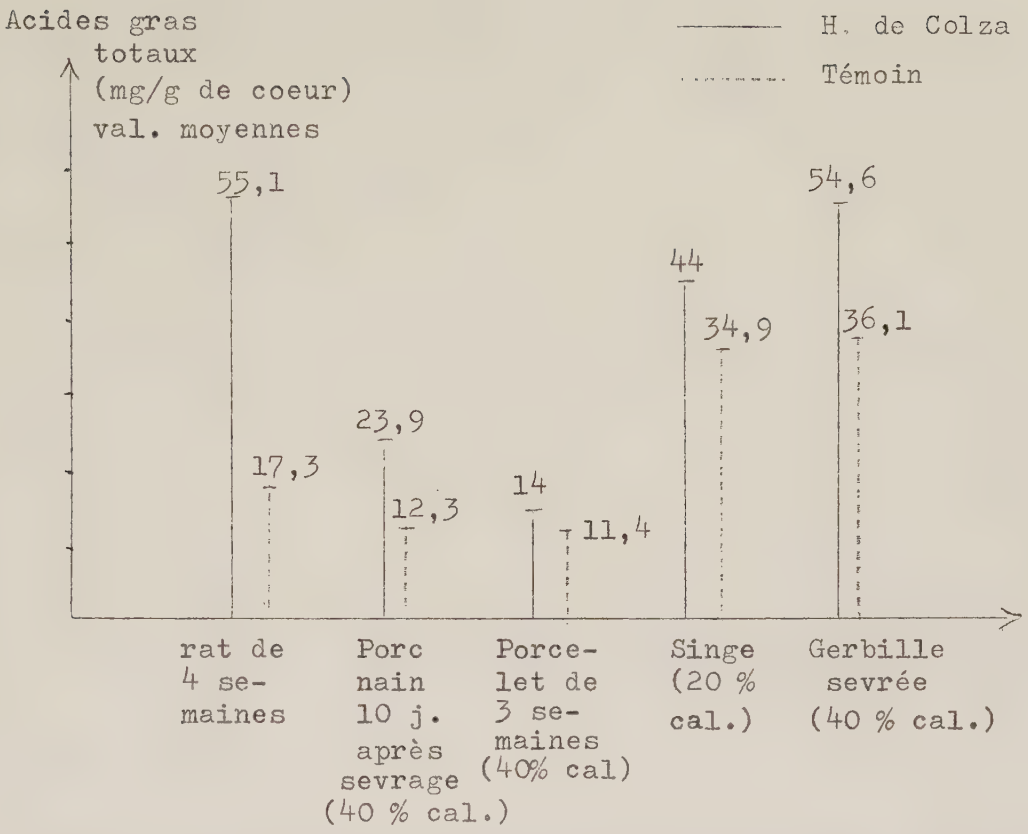
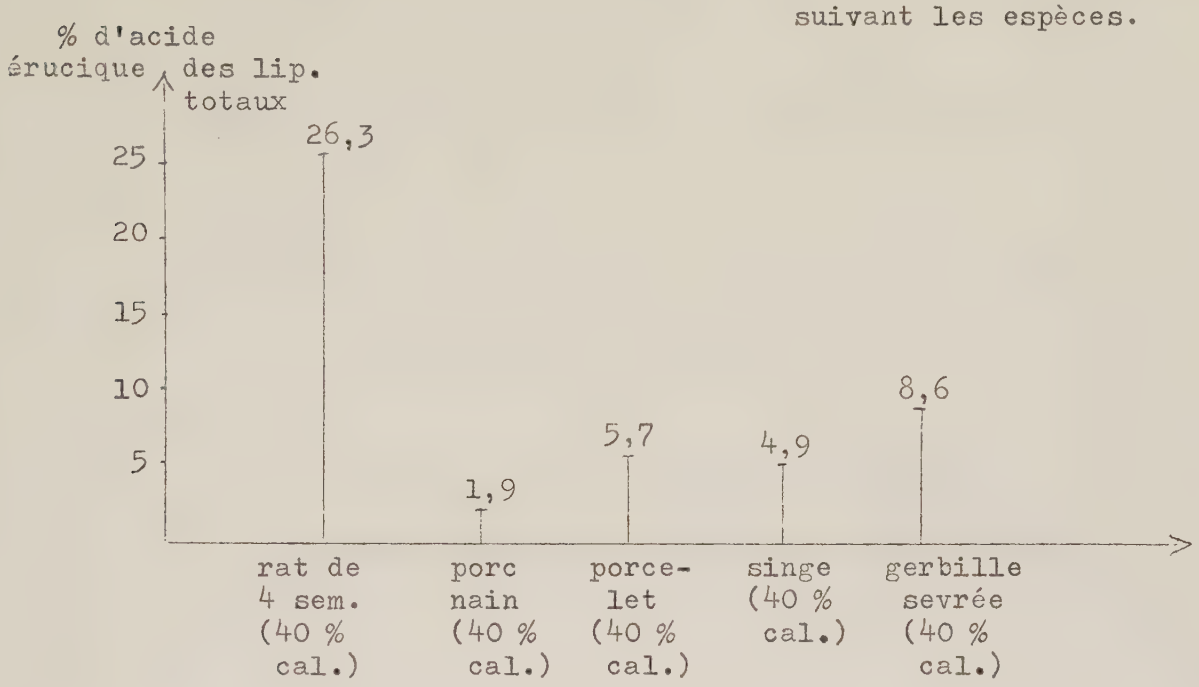


Tableau récapitulatif indiquant la variation des teneurs en ac.gras totaux du myocarde de certaines espèces soumises à des régimes enrichis en huile de Colza pendant 1 semaine

(d'après BEARE ROGERS)

Il est par ailleurs intéressant de noter que le pourcentage d'acide érucique des lipides totaux myocardiques varie également suivant les espèces.

Il est par ailleurs intéressant de noter que le pourcentage d'acide érucique des lipides totaux myocardiques varie également suivant les espèces.



Teneur en acide érucique (%) des Acides gras totaux du coeur de différentes espèces soumises à des régimes enrichis en huile de colza durant 1 semaine

(d'après BEARE ROGERS)

. On est ainsi amené à poser le problème de l'acide érucique comme facteur essentiel de la toxicité myocardique de l'huile de Colza. C'est ce que nous envisagerons dans la 2e partie.

DEUXIEME PARTIE

-:-

L'ACIDE ERUCIQUE ET LES FACTEURS RESPONSABLES DES PHENOMENES OBSERVES. LES MECANISMES BIOCHIMIQUES

-:-

I/ L'acide érucique et les facteurs responsables des phénomènes observés :

. Déjà, à propos des effets physiologiques particuliers de l'huile de Colza, les chercheurs (4) (10) avaient attribué à l'acide érucique (acide Δ 13-14 cis docosénoïque) contenue en grande quantité (de 40 à 50 %) dans l'huile de Colza la cause des anomalies constatées (élévation du cholestérol surrénalien, ralentissement de la croissance).

. Comme nous l'avons signalé dans le chapitre précédent, les observations histopathologiques et histochimiques des animaux ayant reçu un régime enrichi en huile de Colza ont montré que le pourcentage d'Acide érucique des acides gras totaux accumulés dans le myocarde du rat pendant les premiers jours était élevé (pour ROCQUELIN et coll. (20) 40,6 % au 3e, 4e jour, pour BEARE (16) 26,3 % à la fin de la 1ère semaine, pour HOUTSMULLER (19) 27 % au bout de 3 jours). Ce pourcentage élevé d'acide érucique régresse rapidement parallèlement à la lipidose et n'est plus que de 15 % au 42e jour (19) et de 5,5 % à la 10e semaine (16).

. Le rôle de l'acide érucique comme facteur pathogénique a encore été souligné par ABDELLATIF et VLES (13) (14) qui, administrant à des rats et à des canetons des doses isocaloriques d'acide érucique sous forme d'huile de Colza ou de glycéryl triérucate ont observé des lésions similaires en nature et en intensité (quoique les lésions soient un peu plus sévères chez les animaux ayant reçu de l'huile de Colza).

. Des arguments supplémentaires en faveur de la pathogénicité de l'acide érucique, d'un point de vue biochimique

ont été apportés par BEARE ROGERS (15) qui observe des modifications biochimiques et anatomiques semblables avec de l'huile de hareng partiellement hydrogénée, riche en monoènes à très longue chaîne (C 20 : 1 et C 22 : 1) isomères des acides gadoleique et érucique des huiles de Colza, ainsi que par HOUTSMULLER (19) qui note la réduction du métabolisme oxydatif des mitochondries des coeurs de rats ayant reçu de l'acide érucique (voir chapitre suivant).

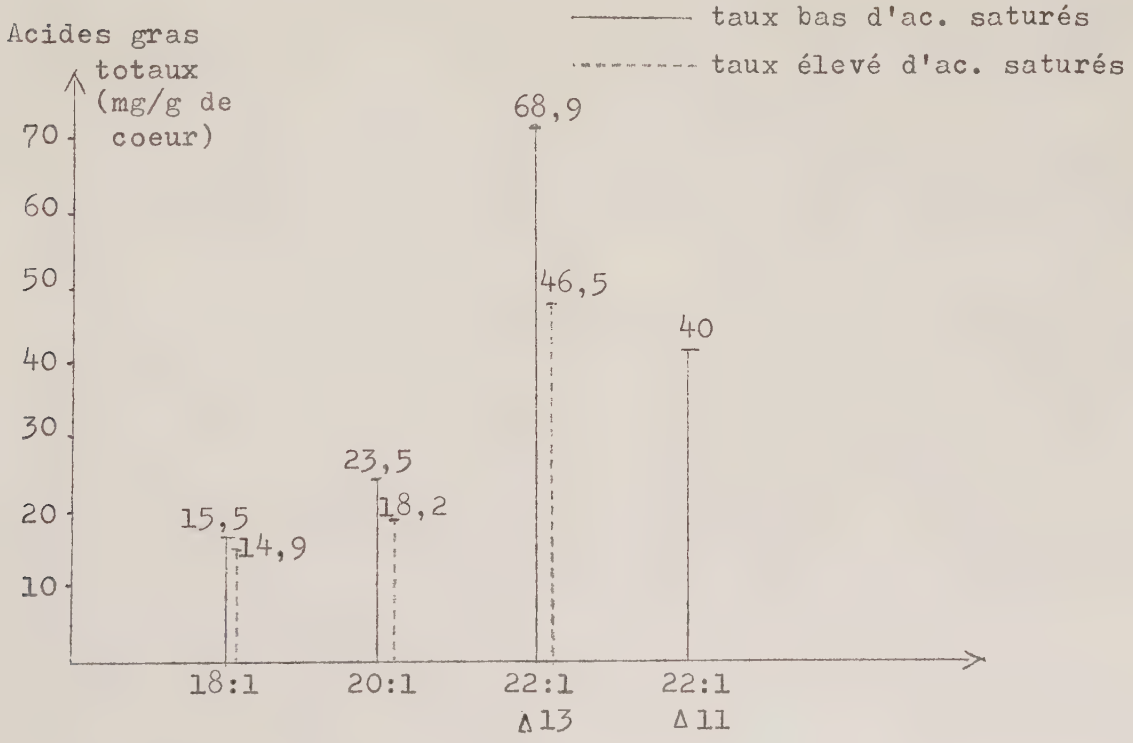
. Cependant, à côté des arguments précédents, tous en faveur du rôle toxique majeur de l'acide érucique, d'autres expériences ont été faites qui laissent penser que l'acide érucique n'est qu'un des facteurs pathogéniques de l'huile de Colza. Ainsi l'huile de Canbra sélectionnée par les généticiens canadiens pour sa faible teneur en acide érucique (moins de 2 %) a été administrée à des rats aux mêmes doses que l'huile de Colza. Pour ABDELLATIF et VLES (25) il n'y a ni retard de croissance, ni lésions myocardiques chez des rats soumis à un régime enrichi en huile de Canbra pendant 3 jours, 2 semaines ou 24 semaines. ROCQUELIN et CLUZAN (12) au contraire s'ils n'observent pas de lipidose myocardique les premiers jours, notent chez les rats ayant reçu un régime à 30 % en cal. d'huile de Canbra pendant 6 mois les mêmes lésions myocardiques (infiltrats histiocytaires, oedème, voire disparition des fibres musculaires) qu'avec le Colza. Par contre ils n'observent pas de retard de croissance. Ces observations sont confirmées chez le porc soumis à un régime à 25 % en cal. d'huile de Canbra par LEVILLAIN et coll. (27).

Cette disparité des résultats observés a fait envisager d'autres hypothèses :

1°/ Pour ROCQUELIN et CLUZAN (12), le déséquilibre entre acides gras saturés (acide palmitique C 16 : 0) et acides gras insaturés (acide oleique C 18 : 1) dans l'huile de Canbra pourrait être responsable de la myocardite. Cependant il a été

impossible d'induire une myocardite chez des rats recevant un régime (32) ayant un rapport $\frac{\text{acide palmitique}}{\text{acide oleique}}$ identique à celui du Canbra (31). De plus, un apport complémentaire d'acides gras saturés (ac. palmitique) (28) (33) dans un régime enrichi en huile de Colza ne semble pas améliorer les phénomènes observés au niveau du myocarde, au contraire. (à la différence des autres effets de l'huile de Colza qui sont améliorés (chez le caneton) : croissance, hydropéricarde, cirrhose hépatique, lipidose splénique).

2°/ BEARE ROGERS (34) a cherché à évaluer dans les effets observés les rôles respectifs des acides oleique (18 : 1 Δ 9), eicosenoïque (20 : 1 Δ 11), érucique (22 : 1 Δ 13), et cétoléique (22 : 1 Δ 11) en administrant à des rats des huiles synthétiques contenant des taux élevés de l'un des 4 acides, tout en faisant varier le taux d'acides gras saturés (acide palmitique : C 16 : 0) - voir tableau ci-dessous.



Lipidose myocardique suivant la composition de l'huile ingérée

. BEARE ROGERS note dans cette expérience qu'alors que l'acide éicosenoïque n'entraîne au niveau du myocarde après une semaine de régime qu'une accumulation microscopique de gouttelettes lipidiques, l'acide cétoléique et plus encore l'acide érucique provoquent une lipidose beaucoup plus nette au niveau du myocarde. Par ailleurs, la combinaison d'un taux élevé d'acide élevé d'acide érucique et d'un taux bas d'acides gras saturés est associée à une myocytolyse et une nécrose du myocarde alors que ni le régime contenant l'un des 3 autres acides gras, ni l'association acide érucique + taux élevé d'acides gras saturés ne provoquent d'effets cytolytiques.

3°/ Certains ont évoqué le rôle d'un trouble du métabolisme des acides gras essentiels polyinsaturés par l'acide érucique (33) (35), mais selon BEARE et coll. tous les acides gras du régime sont présents dans le coeur avec l'acide érucique accumulée et il n'y a pas d'interférence avec la synthèse de l'acide arachidonique.

4°/ Pour d'autres encore, les faibles quantités d'acides gras monoinsaturés à très longues chaînes (ac. gadoleique : C 20 : 1 , ac. érucique C 22 : 1, voire acide C 24 : 1 (36)) encore présents dans l'huile de Canbra seraient suffisantes pour déclencher le phénomène à long terme (37) (38).

5°/ Enfin, certains auteurs ont évoqué le rôle des autres éléments du régime (37) : rôle d'une carence en proteines, d'une carence ou d'apports anormaux en vitamines ou minéraux, d'une carence en choline. Mais le rôle de ces derniers est assez douteux puisque les résultats acquis avec les huiles de Colza ont été obtenus avec des régimes pourvus en vitamines, minéraux et facteur lipotrope. Certains enfin ont évoqué le rôle de l'insaponifiabilité.

II/ Les Mécanismes Biochimiques :

. Si l'on admet comme certains chercheurs que l'acide érucique reste le facteur inducteur prédominant des lésions myocardiques, ou si l'on pense comme d'autres que l'acide érucique n'est qu'un facteur parmi d'autres, il reste néanmoins à essayer de comprendre comment au niveau des mécanismes biochimiques de la cellule myocardique se produisent la lipidose d'abord, les lésions cellulaires ensuite.

1°/ Les mécanismes supposés de l'accumulation lipidique intramyocardique

. 2 schémas peuvent être envisagés :

- ou bien l'on est en présence d'un excès d'apport d'acides gras à la cellule myocardique avec conservation du pouvoir oxydatif des mitochondries

- ou bien il s'agit d'une diminution du pouvoir oxydatif cellulaire avec apport normal d'acides gras.

Apport excessif d'acides gras :

. Cet apport d'acides gras peut être d'origine endogène ou exogène.

A/ L'excès d'apport endogène provient du tissu adipeux qui sous l'influence d'une triglycéride lipase activée par l'A.M.P. cyclique peut libérer des acides gras libres en excès. Diverses hormones peuvent provoquer une libération excessive d'acides gras libres plasmatiques (ainsi explique-t-on la stéatose myocardique après administration d'isopropylnoradrénaline (39)). Il ne semble pas que ce soit par ce processus que l'huile de Colza agisse.

B/ L'excès d'apport exogène : il s'agit des graisses apportées par l'alimentation.

. La mauvaise digestibilité de l'huile a déjà été soulignée par THOMASSON (40) en 1956 et CARROL (41) en 1958. En 1969, ROCQUELIN et coll. (42) ont montré que l'huile de Colza n'est absorbée qu'avec un coefficient de digestibilité : $\frac{\text{lipingeres - lip. excrétés}}{\text{lip.ingérés}} \times 100$ de 77,6 % contre 92,8 % pour l'arachide et 95,5 % pour le Canbra. En 1972, VODOVAR et coll. (43) ont étudié au microscope électronique l'absorption intestinale des huiles de Colza et de Maïs chez le rat. Ils observent qu'alors que le mécanisme d'absorption intestinale de l'huile de Colza semble être identique à celui du maïs dans une première phase, dans la suite de l'absorption pour l'huile de Colza on observe une accumulation de lipides dans la région supra-nucléaire de la cellule absorbante, semblable à celle qu'on observe dans les cas de malabsorption lipidique. SAVARY et CONSTANTIN (44), ont confirmé cette mauvaise absorption en montrant que chez le rat après ingestion d'acide érucique, les chylomicrons de la lymphe contiennent 3 fois moins de triglycérides que lors de l'ingestion d'huile d'olive ou de ses acides gras (C 16 et C 18). En revanche ces triglycérides contiennent pour la partie qui provient des chylomicrons 60 à 70 % des chaînes éruciques en quasi totalité d'origine exogène, les 30 % restant étant d'origine endogène. Les lipoprotéines des sous-jacents de centrifugation contiennent aussi un nombre non négligeable de chaînes éruciques (40 à 50 %), alors que phospholipides et esters du cholestérol en contiennent un pourcentage beaucoup plus faible.

. Cette mauvaise absorption de l'huile de Colza n'est en revanche pas retrouvée par TREMOLIERES (45) chez l'homme, ni cette modification des taux relatifs d'acides gras par rapport au régime par FERNANDES (46) chez un enfant de 4 ans porteur d'un chylothorax.

. Il semble donc d'après ces observations que chylomicrons et lipoprotéines soient les formes principales de transport de l'acide érucique. Chez l'homme, on montre qu'après ingestion d'huile de Colza la fraction triglycéridique du plasma est riche en acide érucique (58 mg/l 2 h 30 après l'ingestion) (45).

. L'acide érucique plasmatique se dirige :

- vers le foie où selon CRAIG et coll. (47), CARREAU et coll. (48) et THORON et coll. (49), elle serait soumise à la β oxydation, et se transformerait en acide gadoleïque puis en acide oleique expliquant ainsi la forte teneur hépatique en cet acide.

- vers le tissu adipeux où la lipoprotéine lipase hydrolyse les chylomicrons contenant de l'acide érucique et gadoleique exogènes qui sont ensuite stockés sous forme de triglycérides dans l'adipocyte.

- vers les organes accessoires : (carcasse, peau, vésicules séminales, cerveau, muscles, rate,

- et vers le coeur

Destinée de l'acide érucique arrivant au coeur :

. Presque tous les acides gras extrait par le coeur proviennent (50)

- soit des triglycérides plasmatiques
- soit des acides gras circulants non estérifiés et liés à l'albumine

L'importance relative des 2 fractions varie suivant les auteurs.

1) l'extraction des triglycérides :

La plupart des triglycérides retrouvés dans le myocarde est extraite sous forme d'acides gras libres après hydrolyse

des triglycérides plasmatiques (51) (52). L'enzyme responsable de cette hydrolyse est la lipoprotéine lipase. Décrite en 1955 par KORN, (53) elle est abondante dans le myocarde et son activateur est l'héparine. Cet enzyme serait situé à la surface du capillaire ou dans l'espace interstitiel (54) (55) et son activité accrue durant le jeûne, le diabète, l'exercice (50).

2) Le captage des acides gras libres liés à l'albumine :

. L'extraction de ces acides gras libres se fait sans dépense d'énergie (50). Son intensité dépend de :

a/ la concentration artérielle de ces acides gras circulants (et en maintenant un taux d'albumine constant, la perfusion d'un coeur de rat isolé par des concentrations croissantes de Palmitate marqué ^{14}C, montre que le captage du palmitate s'accroît) (56) (57) (58). Il semble exister un seuil au-dessous duquel le transfert ne se fait pas (59).

b/ du taux de l'albumine circulante : cette protéine se lie à l'acide gras. A un taux d'acides gras donnés, le captage décroît si l'on augmente la concentration d'albumine circulant dans le coeur de rat isolé. La baisse du captage pourrait être expliquée par l'occupation progressive des sites. Ainsi pourrait-on expliquer que la chute du taux plasmatique de l'albumine observée chez le caneton soumis à des régimes contenant plus de 35 % en Cal d'huile de Colza (14) pourrait favoriser le passage de l'acide érucique du plasma vers la cellule myocardique.

c/ de la structure de la molécule :

A nombre de carbones égaux, un acide gras insaturé traverse mieux la membrane et se trouve plus vite oxydé qu'un acide gras saturé (50). Par ailleurs un acide gras saturé traverse d'autant mieux la membrane cellulaire que sa chaîne est plus courte (50) (60) (61).

d/ de la rapidité d'utilisation intracellulaire de l'acide gras (50), de l'accumulation d'acides gras intra-cellulaires liée à un défaut d'oxydation ou encore de l'accumulation d'acides gras intra-cellulaires secondaire à un taux plasmatique élevé alors que les possibilités d'oxydation de la cellule myocardique sont dépassées (62).

. Une fois la membrane cellulaire traversée, l'acide gras va passer par une suite d'étapes successives.

3) L'activation

. L'acide gras ayant traversé la membrane cellulaire est activé suivant la réaction :

$$\text{Acide gras} + \text{CoA} + \text{ATP} \xrightleftharpoons[\text{(Acyl CoA synthétase)}]{Mg^{++}} \text{acyl CoA} + \text{AMP} + \text{PP}$$

Cette activation est catalysée par l'acyl CoA synthétase en présence d'ATP et de CoA. Cet enzyme contrairement aux opinions antérieures (63) (64) a un taux élevé dans le coeur (venant au 3e rang après le foie et le tissu adipeux (65). Si son activité est nettement moins élevée dans les coeurs des très jeunes rats que chez les rats adultes (23), il ne semble pas que cette baisse d'activité soit responsable de la baisse du taux d'oxydation des acides gras dans le coeur des jeunes rats (en utilisant le palmityl CoA comme substrat, l'oxydation cellulaire cardiaque du jeune rat reste encore très abaissée).

Etudiant l'activation du palmitate, du stéarate et de l'érucate par des homogénats microsomiaux de foie de rats, PANDE et coll. (66) notent que Palmitate et érucate subissent une activation optimum pour une concentration en substrat de 2 mM mais qu'au-delà de 6 mM il y a inhibition de l'activation de l'érucate alors que celle du palmitate est maintenue. Par ailleurs, cet Acyl CoA synthétase serait inactivée par l'AMP, l'ADP et l'AMP cyclique.

. 2 voies s'ouvrent alors à l'Acyl CoA :

- soit être dirigé vers les lipides de réserve pour former avec l'alphaglycérophosphate des triglycérides
- soit être incorporé dans les voies métaboliques.

4) La Carnitine :

. Pour être incorporé au métabolisme mitochondrial, l'acide gras doit traverser la membrane de la mitochondrie et atteindre les sites mitochondriaux de la β oxydation. Or la membrane mitochondriale est imperméable aux molécules d'Acyl CoA. Elles peuvent traverser la barrière membranaire grâce à la Carnitine (β hydroxy γ trimethylammonium butyrate).

. La Carnitine est un constituant normal de très nombreux tissus mais son taux dans le myocarde est particulièrement élevé (67) (68). L'acylation de la Carnitine se fait suivant la réaction :

$$\text{Acyl CoA} + \text{Carnitine} \rightleftharpoons \text{Acyl Carnitine} + \text{CoA}$$

(Acyl CoA Carnitine acyl transferase)

Cette réaction est catalysée par une carnitine acyl transferase qui est un enzyme différent suivant qu'il s'agit d'un acide gras à longue chaîne (palmityl CoA carnitine palmityl transferase) ou à courte chaîne (acétyl CoA carnitine acétyl transferase) (60).

. NORUM et coll. (69) ont montré en travaillant sur les mitochondries de foie du rat que l'Acyl CoA carnitine acyl transferase est localisé au niveau de la membrane mitochondriale et non associé aux microsanes, cytoplasme ou lysosome.

. FRITZ et coll. (70) ont montré que la réaction précédente en prenant pour substrat du palmityl CoA pouvait se faire sans ATP ni CoA mais que si le substrat est du palmitate le CoA est indispensable, preuve de la nécessité de l'activation.

. Les 2 substrats Palmityl CoA et Carnitine fonctionnent comme des inhibiteurs compétitifs vis-à-vis de l'enzyme (71). L'effet inhibiteur du palmityl CoA pourrait être physiologiquement important (72). Le taux de la carnitine est abaissé dans les coeurs des très jeunes rats (22)(23). L'addition de carnitine et de CoA à un homogénat de tissu de coeur augmente l'oxydation du palmitate (73) (74). A l'inverse l'absence de carnitine oriente l'acyl CoA vers l'estérification entraînant une accumulation de triglycérides (23) (75).

Si le problème de la carnitine n'a pas encore été étudié dans le coeur de rats soumis à un régime enrichi en huile de Colza, on peut penser que l'acide érucique pourrait agir en empêchant la synthèse de Carnitine, ou en inhibant l'action de la carnitine palmityl transferase, voire en agissant sur la perméabilité membranaire de la mitochondrie aux acyl carnitine, puisque l'on observe une accumulation de triglycérides dans le myocarde après 3 jours d'un régime riche en huile de Colza.

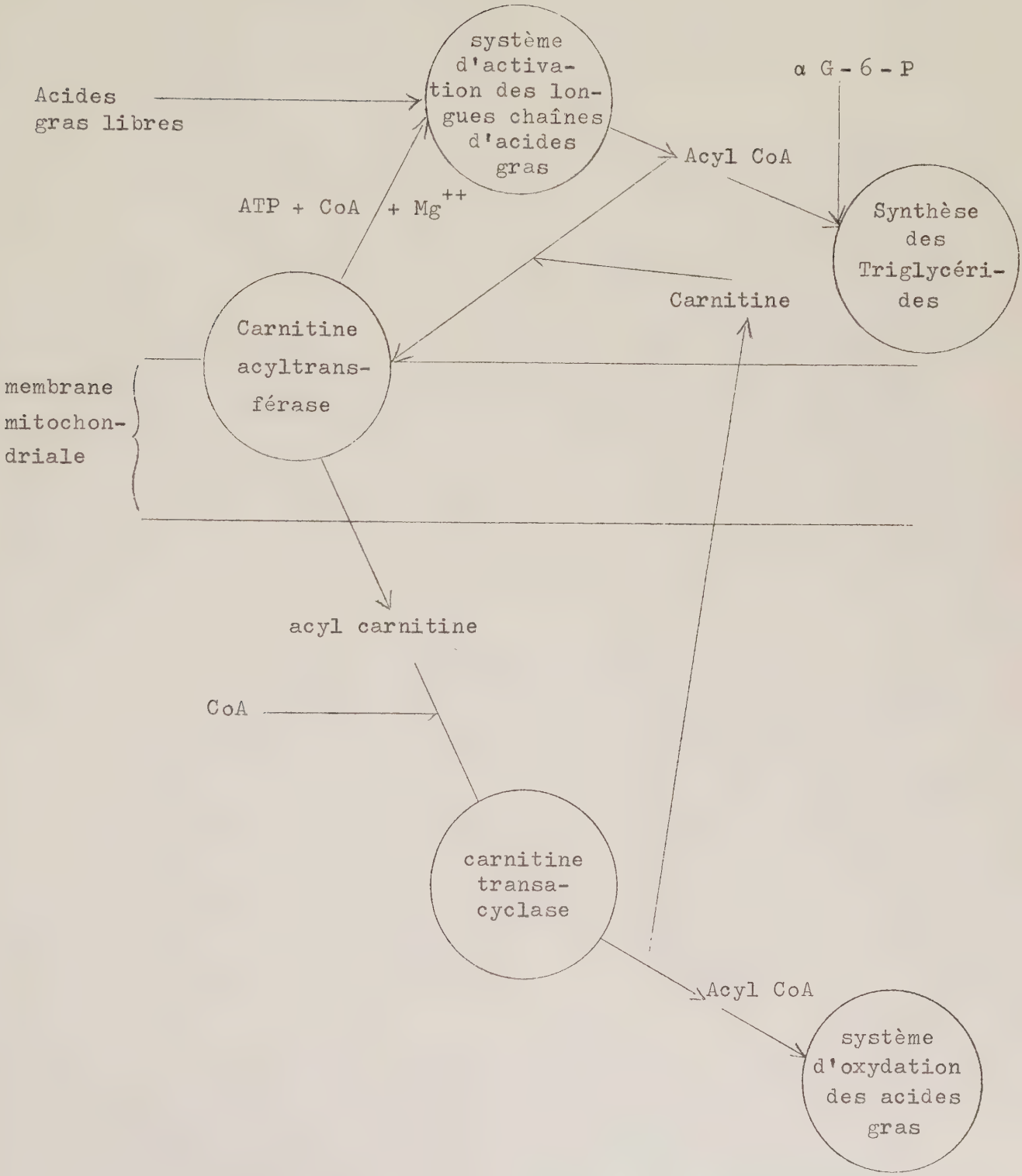
. L'acyl Carnitine peut ainsi avoir accès aux sites de la β oxydation. La dernière réaction avant la β oxydation est catalysée par une carnitine transacyclase :

$$\text{Acyl Carnitine} + \text{CoA} \rightleftharpoons \text{Acyl CoA} + \text{Carnitine}$$

(Carnitine transacyclase)

FRITZ et coll. proposent le schéma global suivant :

FRITZ et coll. proposent le schéma global suivant :



La β oxydation et l'oxydation phosphorylante mitochondriale

. La 2e hypothèse dans notre schéma initial pour comprendre la lipidose myocardique était qu'il existait un apport normal d'acides gras mais que le pouvoir oxydatif cellulaire était diminuée.

1) La structure chimique de l'acide érucique (acide 13 cis docosenoïque) pourrait jouer un rôle au niveau de la β oxydation mitochondriale. Il pourrait se produire une inhibition allostérique de certains enzymes de la β oxydation de l'acide érucique du même type que celle qui se produit avec l'acide élaïdique (isomère trans de l'acide oléique) (76). En effet en perfusant un coeur de rat isolé par l'acide elaïdique, on constate dans le post perfusat une accumulation d'un acide gras en C 14 qui pourrait être l'acide 5 tétradecenoïque, l'oxydation étant vraisemblablement inhibée après 2 tours de spires (Knoop et Lynen). Ce phénomène ne se produit pas avec l'acide oléique (acide 9 cis octodecenoïque).

2) L'oxydation phosphorylante mitochondriale

. LEMARCHAL et coll. (1972) (77) isolent des mitochondries de coeurs de rats adultes n'ayant jamais reçu d'huile de Colza et les font agir sur de l'acide érucique et de l'acide oléique pris comme référence, ces substrats étant marqués par le ^{14}C. Ils constatent que la quantité de $^{14}CO_2$ dégagée et la radio-activité apparaissant dans le filtrat aqueux est moindre pour l'acide érucique que pour l'acide oléique et que par conséquent l'acide érucique, in vitro, est oxydéc à une vitesse moindre que l'acide oléique.

. HOUTSMULLER et coll. (19) pour leur part, observent une diminution générale de l'activité oxydo phosphorylante mitochondriale in vitro. En effet, étudiant l'oxydation du glutamate par des mitochondries isolées de coeurs de rats sou-

mis pendant 3 jours les uns avec un régime enrichi en huile de Colza (50 % en cal), les autres avec un régime isocalorique en huile de tournesol, ils constatent chez les rats soumis au colza :

1) que les 2 paramètres dont dépend la vitesse de synthèse d'ATP :
- la vitesse de consommation d'O_2 (et le contrôle respiratoire) est abaissée
- le rapport $\frac{ADP}{O}$ est peu modifié

et que par conséquent, la vitesse de synthèse d'ATP est très abaissée.

2) que la vitesse de consommation d'O_2 par les mitochondries est inversement proportionnelle au taux d'acide érucique du myocarde et par conséquent l'acide érucique est responsable du mauvais fonctionnement mitochondrial.

3) que ces phénomènes ne se produisent pas au niveau des mitochondries du foie de rat.

4) qu'il existe une relation linéaire entre la quantité d'acide érucique ingérée et la diminution de la synthèse mitochondriale d'ATP.

5) que des phénomènes sont également retrouvés pour l'alpha oxoglutarate, la caprinate, le succinate et le malate.

. Cette diminution de la production d'ATP pourrait être l'un des facteurs impliqués dans le trouble de la contraction cardiaque (78).

2°/ Mécanismes de la disparition de la lipidose et des phénomènes inflammatoires et dégénératifs du myocarde ?

. Si plusieurs hypothèses peuvent être émises quant au mécanisme biochimique de la lipidose myocardique, sa disparition rapide ainsi que l'apparition de phénomènes inflammatoires et dégénératifs du myocarde qui la suivent restent inexpliqués.

. Y a-t-il comme l'ont supposé certains auteurs (19) (36), une adaptation du myocarde lui-même afin d'utiliser les lipides accumulés ? L'apparition d'histiocytes, macrophages et autres cellules aiderait à cette disparition de la lipidose. Certaines cellules subiraient une lyse puis une régénération, la fibrose représentant la balance entre cette régénération et leur impossibilité à régénérer. L'afflux d'acide érucique au niveau du tissu myocardique interstitiel joue-t-il un rôle ? (36)

-:-

TROISIEME PARTIE

-:-

ETUDE COMPARATIVE DES MYOCARDITES A L'HUILE DE COLZA AVEC D'AUTRES MYOCARDITES NUTRITIONNELLES

-:-

. Si la surcharge myocardique en lipides n'est pas spécifique et peut s'observer dans plusieurs circonstances telles : les myocardiopathies alcooliques (80) (81) (79), les régimes enrichis en acides gras insaturés à longue chaîne, sous Isoporel (39), en hypoxie prolongée (82) etc ..., l'étude de 2 myocardites nutritionnelles présentant outre une lipidose myocardique, des points communs avec les myocardites au Colza va nous permettre de préciser la pathogénie de l'huile de Colza.

I/ Les myocardites aux huiles bromées (83) (84) (85) (86)

a) Des rats soumis à des régimes riches en huile de coton bromée présentent des lésions histologiques du myocarde très semblables à celles de l'huile de Colza tant morphologiquement que chronologiquement :

1 - après 3 jours de régime à 2500 mg d'huile de coton bromée/kg/par jour, on note (par rapport au rat témoin) au niveau du myocarde (83)

. - macroscopiquement : un coeur jaune pâle élargi avec un muscle cardiaque mou

. - histologiquement : une fine vacuolisation touchant tout le myocarde, donnant aux fibres myocardiques un aspect mousseux, et une positivité aux colorations graisseuses. Au maximum, les vacuoles sont si nombreuses qu'elles perturbent l'architecture normale des myofibrilles.

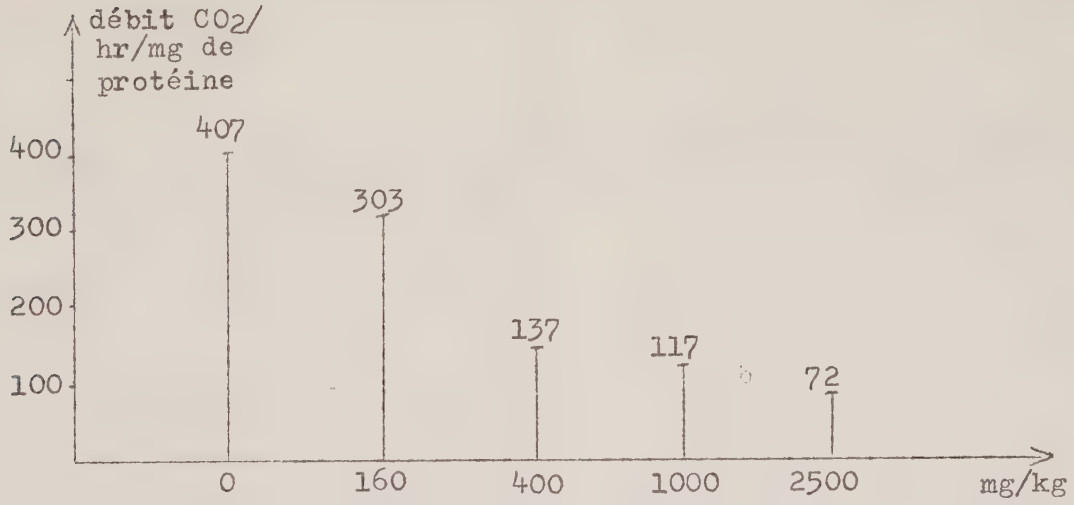
. - aspect ultrastructural : les inclusions lipidiques sont très nombreuses, situées dans les espaces intermyofibrillaires, au voisinage des mitochondries, sans membrane.

. Les organites cellulaires sont indemnes (myofilaments, mitochondries, noyau).

. - la dose minimale pour produire cet aspect pathologique est de 400 mg/kg/jour d'huile de coton bromée.

2 - Au bout de 80 jours de régime : (84), on note des changements dégénératifs du myocarde à type de séparation des myofibrilles, d'infiltrations cellulaires. Certaines myofibrilles sont irrégulières dans leurs contours et ont perdu leurs striations, parfois elles présentent des gonflements. On note également des vacuoles de dégénérescence graisseuse ainsi que des foyers d'infiltrations monocytaires et histiocytaires.
Le temps minimum pour que commencent à apparaître ces lésions est d'une semaine.

b) De même que pour l'huile de Colza, les études biochimiques ont montré que des homogénats de coeur de rats ayant reçu pendant 3 jours de l'huile de coton bromée montraient une capacité décroissante à oxyder le palmitate (mais pas le pyruvate) suivant la dose donnée :



Oxydation du palmitate dans le coeur de jeunes rats soumis à des doses variables d'huile de coton bromée pendant 3 jours. (D'après MUNRO et coll.)

c) MUNRO et coll. (83) afin de comprendre le mécanisme biochimique de cette inhibition de l'oxydation du palmitate ont utilisé un procédé non encore employé avec l'huile de Colza. Ils ont ajouté aux homogénats de coeur de rats nourris pendant 3 jours à l'huile de coton bromée, successivement les différents facteurs nécessaires à cette oxydation (DL Carnitine, ATP, CoA, cytochrome C, NAD) et observé l'oxydation du palmitate.

. Si l'addition de DL Carnitine et d'ATP entraîne un accroissement marqué de l'utilisation cardiaque d'acide palmitique, il persiste encore chez les animaux traités, une réduction de l'oxydation du palmitate par rapport au témoin.

. L'addition de CoA aux homogénats de coeur contenant palmitate, succinate, DL Carnitine et ATP entraîne une utilisation accrue du palmitate tant chez les animaux traités que chez les témoins soulignant le rôle fondamental du CoA.

. L'addition des autres cofacteurs (cytochrome C, NAD) n'a pas d'effet.

. L'emploi de cette méthode nous semble être indispensable pour comprendre le mécanisme biochimique de l'huile de Colza et de l'acide érucique.

II/ Les myocardites au Cobalt

Ces myocardites ont l'avantage sur celles du Colza d'avoir pu être étudiées cliniquement chez l'homme, et les résultats anatomo pathologiques confrontés avec ceux obtenus expérimentalement.

a) Expérimentalement : (87) la toxicité myocardique du Cobalt a été étudiée chez les rats soumis à des régimes riches en Cobalt (100 mg/kg initialement puis 26 mg/kg pendant 8 semaines).

1. histologiquement : on observe

. une accumulation de petites vacuoles dans les espaces intermyofibrillaires représentant des espaces antérieurement occupés par des liposomes ou des gouttelettes lipidiques.

. une dégénérescence myofibrillaire avec disparition des myofibrilles aboutissant au maximum à une fibrose.

. une altération des mitochondries gonflées coalescentes.

. ces lésions sont plus marquées chez les rats ayant reçu un régime déficient en thiamine.

2. biochimiquement : on a constaté

. que les mitochondries cardiaques des rats ayant reçu du Cobalt voyaient leur pouvoir oxydatif décroître

. que l'addition d'acide α lipoïque in vitro restaurait le pouvoir oxydatif mitochondrial. On a donc émis l'hypothèse que le Cobalt pouvait former un complexe avec les groupes sulfhydril de l'acide lépoïque, inactivant cette dernière qui est un cofacteur essentiel pour le métabolisme des acides gras, du pyruvate, de l'alphacétoglutarate d'où accumulation de lipides dans le myocarde.

b) L'intérêt de cette myocardite nutritionnelle est qu'elle a pu être étudiée cliniquement chez l'homme : c'est le cas des myocardites des buveurs de bière d'Omaha (Nebraska) et de Québec.

1 - Clinique : (88) (89)

. Entre décembre 1964 et juillet 1966, 64 personnes ont été hospitalisées à Omaha (Nebraska) pour myocardiopathie primitive d'origine étiologique incertaine. Le seul facteur commun d'étiologie possible étant leur alcoolisme chronique notamment à une bière riche en chlorure de Cobalt (utilisé comme stabilisateur de mousse).

. A peu près à la même époque, entre août 1965 et avril 1966, 48 cas identiques aux précédents ont été hospitalisés à Québec et une étude épidémiologique gouvernementale a montré que les patients buvaient de façon préférentielle (mais non exclusive) de la bière Brand XXX riche en sulfate de Cobalt.

. Ces malades présentaient des tableaux cliniques très semblables.

1.- A l'admission, les symptômes majeurs étaient :
- des signes de défaillance cardiaque : dyspnée, asthénie, douleurs thoraciques et de l'hypochondre droit, un oedème, de la toux
- souvent associés à des signes gastro-intestinaux les ayant précédé : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée.

2.- A l'examen physique, les signes cardio-vasculaires dominaient le tableau :
- une cardiomégalie, une tachycardie sinusale, un gallop diastolique
- une cyanose avec hépatomégalie associée à une distension des veines jugulaires, un oedème, un pouls paradoxal
- une hypotension
- un suboedème ou un oedème pulmonaire.

3.- L'examen radiologique :
- une cardiomégalie (avec parfois hydropéricarde)
- une effusion pleurale

4.- A L'E.C.G. :

- l'association Tachycardie + microvoltage de QRS était quasi constante
- fréquemment associées à des anomalies des ondes P (élargies) et T (aplaties ou inversées) ainsi qu'à une déviation droite de l'axe de QRS ou un bloc de branche droit incomplet.

5.- Les examens biologiques montraient :

- une élévation de l' hématocrite révélateur d'une érythrose vraie
- une acidose avec hyperlactacidémie
- une élévation des enzymes sériques
- des troubles de la fonction hépatique avec hyperbilirubinémie

et un temps de prothrombine allongé.

6.- Evolution :

- parmi les 64 patients d'Omaha, 30 décédèrent et 26 furent autopsiés (90)
- parmi les 48 patients de Québec, 20 décédèrent et tous furent autopsiés (91).

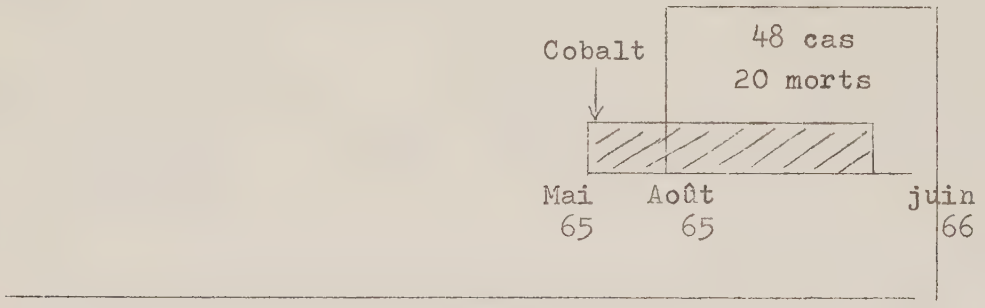
Les autopsies ont révélé des aspects myocardiques très semblables :

- histologie : on observait des changements myocardiques diffus et intenses :
  - avec une disparition ou une diminution des éléments myofibrillaires (myofibrolyse)
  - une dégénérescence vacuolaire diffuse qui à la coloration oil-red-o était positive
- aspect ultrastructural : les lésions atteignent essentiellement :
  - les myofibrilles
  - le réticulum sarcoplasmique
  - les mitochondries

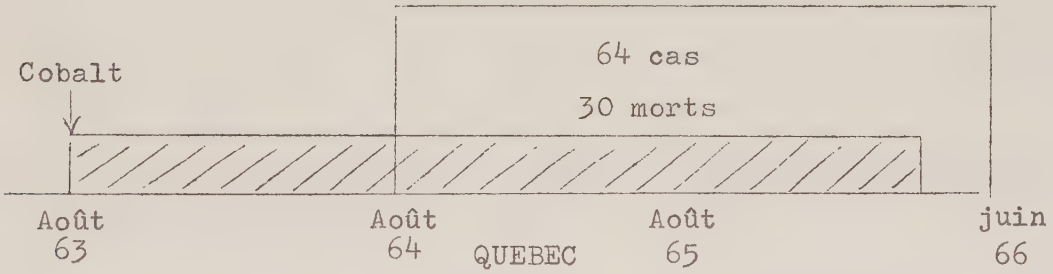
7.- Rôle du Cobalt :

. Le problème majeur est en effet d'établir s'il y a eu lieu de relation entre le Cobalt et la maladie.

. Le fait le plus suggestif est d'ordre chronologique : l'apparition de la maladie immédiatement après le début de l'usage de la bière riche en cobalt et plus encore la brusque cessation apparente de la maladie suivant l'arrêt de cette bière (surtout au Québec) voir tableau ci-dessous :



U.S.A. (Omaha)



Corrélation entre la maladie et l'usage du Cobalt

. Les autres éléments sont d'ordre biologique et anatomo-pathologiques :

- biologie : connaissant l'effet stimulateur du chlorure de Cobalt sur la production des hématies, il est intéressant de noter un accroissement de la masse globulaire chez les patients.

- également l'acidose sévère due en partie à l'élévation de l'acide lactique résulte non seulement de l'hypoxie tissulaire, de la nécrose hépatique, de la déficience en thiamine mais aussi de l'action inhibitrice du cobalt sur le métabolisme oxydatif.

- anatomo-pathologie : les lésions histopathologiques du myocarde des patients précédents sont très semblables à celles des rats soumis à des régimes riches en Cobalt. De plus, la thyroïde de ces malades présentait des lésions identiques à celles observées chez l'enfant ayant subi un traitement au cobalt.

8.- Au total, selon H.T. GRINVALSKY et coll. (90), dans la pathogénie de ces myocardiopathies entreraient différents facteurs :

1 - un alcoolisme chronique (bière) comme facteur prédisposant ou conditionnant la déficience en thiamine

2 - le cobalt comme facteur contribuant :
d'une part : à la déficience en thiamine
d'autre part : par son effet inhibiteur sur l'activité enzymatique intracellulaire.

3 - enfin un facteur déclenchant (infection, climat, température, humidité).

9.- Il nous semble qu'une comparaison avec les myocardites à l'huile de Colza pourrait reposer sur les points suivants : Sachant que l'acide érucique agit de façon relativement semblable au niveau du métabolisme intracellulaire et que les lésions myocardiques sont également assez proches ; une enquête systématique chez les malades présentant des myocardites apparemment primitives, surtout si ceux-ci sont alcooliques devrait être entreprise, cette enquête portant essentiellement sur les graisses absorbées par ces derniers. Ne retrouvera-

t-on pas chez ces malades les 3 éléments des myocardites au cobalt : un terrain, un facteur déclenchant, et un régime riche en graisses contenant un fort pourcentage d'huile de Colza ? A l'autopsie, les lésions histopathologiques du myocarde sont-elles semblables à celles observées chez le rat nourri à l'huile de Colza ? Enfin le changement en un régime comportant des graisses sans huile de Colza entraîne-t-il un changement chez ces malades ?

-:-

CONCLUSIONS

-:-

. Un régime équilibré, enrichi en huile de Colza, entraîne des lésions histo-pathologiques du myocarde indiscutables, tant chez le rat que chez d'autres espèces animales. On observe trois phénomènes distincts et successifs :

- une lipidose myocardique, débutant très rapidement, atteignant en quelques jours son maximum et régressant assez rapidement ;

- une altération du tissu interstitiel, granulome et fibro-sclérose, dont le début est variable suivant les auteurs ;

- une nécrose des fibres myocardiques tardive.

Le problème de la relation entre la lipidose et les lésions ultérieures ainsi que celui de l'acide érucique comme facteur lésionnel reste encore discuté. En effet un régime enrichi en huile de Canbra très pauvre en acide érucique, qui n'entraîne pas de lipidose myocardique, induirait pour certains auteurs des lésions histologiques aussi importantes qu'avec l'huile de colza alors que pour d'autres ces lésions n'existeraient pas.

Néanmoins, le rôle de l'acide érucique au niveau du métabolisme des acides gras est certain, le lieu exact de son action (captage, activation, carnitine, beta-oxydation, ou oxydation phosphorylante) restant à déterminer. Il faut cependant souligner la corrélation entre les aspects morphologiques anormaux des mitochondries et la baisse du pouvoir oxydatif mitochondrial des coeurs de rats soumis à l'huile de colza ou

à l'acide érucique. Le mécanisme biochimique de l'acide érucique pourrait être étudié en appliquant les méthodes utilisées pour l'huile de coton bromée qui ont montré le rôle fondamental de la Carnitine, de l'Adénosine Triphosphate et surtout du Coenzyme A.

. Enfin il nous semble qu'une enquête identique à celle qui a été faite auprès des malades "buveurs de bière au cobalt", auprès des malades porteurs de myocardiopathies primitives, surtout sur un terrain alcoolique, cherchant à déterminer le régime en graisses de ces malades, le pourcentage de ces graisses en huile de colza ainsi que leur remplacement par des graisses ne contenant pas d'huile de colza, pourrait aider à une meilleure compréhension du mécanisme de l'huile de colza.

. De toute façon, on peut dire comme LEVILLAIN et coll. (92) que selon la législation actuelle concernant les essais pharmacologiques des médicaments, aucun expert n'accepterait de donner un avis favorable à l'utilisation chez l'homme d'un produit qui dans plus de huit espèces animales induirait de telles lésions cardiaques.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : P. MAURICE

Vu :

Le Doyen :

Signé : P. MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - CRAIG B.M. - Production and utilization of Rapeseed in Canada.
J. Am. Oil. Chem. Soc., 1971, 48, 11, 737-739.

2 - DOWNEY R.K. - Agricultural and genetic potentials of cruciferous oil seed. crops.
J. Am. Oil. Chem. Soc., 1971, 48, 11, 718-722.

3 - CARROLL K.K. - Effects of dietary fats and oil on adrenal cholesterol. Endocrinology, 1951, 48, 101-110.

4 - CARROLL K.K. - Erucic acid as the factor in rape oil affecting adrenal cholesterol in the rat.
J. Biol. Chem, 1953, 200, 287-292.

5 - CARROLL K.K. and NOBLE R.L. - Effects of feeding rape oil on some endocrine functions of the rat.
Endocrinology, 1952, 51, 476-486.

6 - Von BEZNAK A., Von BEZNAK M., and HAJDU M.
Ernahrungsphysiologische Wertmessung verdischiedener Fette und Ole and weissen Ratten.
Ernährung, 1943, 8, 209-224.

7 - BOER et coll. - On the growth promoting for rats present in summer butter.
J. Nutr. 1947, 33, 339-356.

8 - BEARE J.L., MURRAY T.K., GRICE H.C., and CAMPBELL J.A.
A comparison of the utilization of repeseed oil and corn oil by the rat.
Canad. J. Biochem., Physiol., 1959, 37, 613-621.

9 - THOMASSON H.J. - The biological value of oils and fats : growth and food intake on feeding with natural oils and fats.
J. Nutr., 1955, 56, 455-465.

10 - THOMASSON H.J., BOLDINGH J. - The biological value of oils and fats : the growth retarding substance in rapeseed oil.
J. Nutr., 1955, 56, 469-475.

11 - ROINE P., UKSILA E., TEIR H., RAPOLA J.
Histopathological changes in rats and pigs f rapeseed oil.
Z. Ernachrungswiss, 1960, 1, 118-124.

12 - ROCQUELIN G., CLUZAN R. - L'huile de Colza riche en acide érucique et l'huile de Colza sans acide érucique. Valeur nutritionnelle et effets physiologiques chez le rat. I) Effets sur la croissance, l'efficacité alimentaire et l'état des différents organes. Ann. Biol. Anim. Bioch. Bioph., 1968, 8, 395-406.

13 - ABDELLATIF A.M.M., VLES R.O. - Pathological effects of dietary rapeseed oil in rats.
Nutr. Metab. 1970, 12, 285-295.

14 - ABDELLATIF A.M.M., VLES R.O. - Pathological effects of dietary rapeseed oil in ducklings.
Nutr. Metab., 1970, 12, 296-305.

15 - BEARE ROGERS J.L. - Nutritional aspects of long chain fatty acids. Paper for presentation at the International Conference on the Science, Technology and Marketing of Rapeseed and rapeseed products. Ste Adèle - Québec - sept. 20-23 1970.

16 - BEARE ROGERS J.L., NERA E.A. - Cardiac fatty acids and histopathology of rats, pigs, monkeys and gerbils fed rapeseed oil.
Comp. Biochem. Physiol. (B), 1972, 41, 793-800.

17 - VODOVAR N., DESNOYERS F., CLUZAN R., MARSON A.M., LEVILLAIN R. - Accumulation de lipides dans le myocarde des rats ayant reçu de l'huile de Colza dans leur régime. C.R. Acad. Sci. D (Paris), 1972, I.274, 3109-3112.

18 - BODAK A. - Etude au microscope électronique des lésions cellulaires myocardiques induites par une surcharge en huile de Colza chez le rat.
Thèse Doct. Med. Paris-Cochin 1972.

19 - HOUTSMULLER U.M.T., STRUYK C.B., BEEK A. von der Decrease in rate ATP synthesis of isolated rat mitochondria induced by dietary erucic acid.
Biochim. Biophys. Acta, 1970, 218, 564-566.

20 - ROCQUELIN G. - L'huile de Colza et l'huile de Canbra. Effets à court terme sur les lipides cardiaques et hépatiques du rat sevré.
C.R. Acad. Sci. D (Paris), 1972, t.274, 592-595.

21 - HEGGTVERT H.A., GRICE H.C., WIBERG G.S. - Cardiac necrosis induced by an amine oxydase inhibitor (Transylcypromine). Am. J.Path., 1967, 50, 2 a.

22 - STARON T., MOREAU J.P. - L'huile de Colza dans l'alimentation murine. Quelques considérations sur le métabolisme lipidique.
I.N.S.E.R.M. - ATP n°6, non daté.

23 - WITTELS B., BRESSLER R. - Lipids metabolism in the newborn heart.
J. Clin. Invest. , 1965, 44, 1639-1646.

24 - BEARE ROGERS J.L., NERA E.A., HEGGTVERT H.A.
Cardiotoxicity of rapeseed oil.
Amer. J.Path., 1971, 62, 2, 34 A.

25 - ABDELLATIF A.M.M., VLES R.O. - Physiopathological effects of rapeseed oil and Canbra oil in rats. Proceedings of the international Conference on the Science, Technology and Marketing of Rapeseed and rapeseed products.
Ste Adèle, Québec, Canada, sept. 20-23, 1970.

26 - DJERASSI C. - Birth control after 1984.
Science, 1970, 169, 943.

27 - LEVILLAIN R., VODOVAR N., FLANZY J., CLUZAN R.
Altérations cardiaques observées chez des porcs ayant absorbé de l'huile de Colza ou de l'huile de Canbra.
Soc. Biol. (Besançon) - 11/12/1972.

28 - ABDELLATIF A.M.M., VLES R.O. - The effects of various fat supplements on the nutritional and pathogenic caracteristics of diets containing erucic acid in ducklings.
Nutr. Metab., 1971, 13, 65-74.

29 - ABDELLATIF A.M.M., VLES R.O. - Long term pathological effects of dietary rapeseed oils in rats and rabbits. The Netherlands, 1971.

30 - ABDELLATIF A.M.M., VLES R.O. - Long term effects of rapeseed oil in rats and rabbits.
J.Am. Oil. Chem. Soc., 1970, 47, 7, abst.210.

31 - ROCQUELIN G., MARTIN B., CLUZAN R. - Comparative physio-pathological effects of rapeseed and Canbra oils in the rat : influence of the ratio of saturated to monounsaturated fatty acids. Proceedings of the international conference on the Science, Technology and Marketing of Rapeseed and rapeseed products, Ste Adèle, Québec, Canada, sept. 1970, 405-422.

32 - ROCQUELIN G., SERGIEL J.P., MARTIN B., LECLERC J.L., CLUZAN R. - The nutritive valve of Refined Rapeseed oils: a Review. J. Am. Oil. Chem. Soc., 1971, 48, 11, 728-732.

33 - BEARE J.L., CAMPBELL J.A., YOUNGS G.G., CRAIG B.M.
Effects of saturated fats in rats fed rapeseed oil.
Canad. J. Biochem., 1963, 41, 605-612.

34 - BEARE ROGERS J.L., NERA E.A. - Accumulation of cardiac fatty acids in rats fed synthesized oils containing C 22 fatty acids.
Lipids, 1972, 7, 1, 46-50.

35 - CRAIG B.M., YOUNGS C.G., BEARE J.L. and CAMPBELL J.A.
Fatty acids composition and glyceride structure on rats fed rapeseed oil or Corn oil.
Canad. J. Biochem., 1963, 41, 43-49.

36 - ABDELLATIF A.M.M. - Cardiopathogenic effects of dietary rapeseed oil.
Nutr. Rev., 1972, 30, 2-5.

37 - ROCQUELIN G. et CLUZAN R. - L'huile de Colza, ses effets particuliers au niveau du myocarde.
Cah. Nutr. Diet. VI, 3, 85-95.

38 - ROCQUELIN G. - Que faut-il penser de la valeur nutritionnelle de l'huile de Colza ?
Ann. Hyg. L. Fr. - Med. et Nutr., 1972, 8, 1, 87-94.

39 - MORAVEC J., HATT P.Y. - Nécrose myocardique expérimentale provoquée par l'isopropylnoradrénaline. Etude au microscope électronique.
Path. Biol. 1969, 17, 585.

40 - THOMASSON H.J. - The biological values of oils and fats.
J. Nutr., 1956, 59, 343-353.

41 - CARROLL K.K., RICHARDS J.F. - Factors affecting digestibility of fatty acids in the rat.
J. Nutr., 1958, 64, 411-424.

42 - ROCQUELIN G., et LECLERC J. - L'huile de Colza riche en acide érucique et l'huile de Colza sans acide érucique. II/ Utilisation digestive comparée chez le rat.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 1969, 9, 413-426.

43 - VODOVAR N., DESNOYERS F., FLANZY J. - Absorption intestinale de l'huile de colza. Aspect ultra-structural.
C.R. Acad. Sci. D (Paris), 1972, t.274, 1743-1745.

44 - SAVARY P., CONSTANTIN M.J. - Sur la résorption intestinale des chaînes éruciques et leur incorporation dans les chylomicrons lymphatiques du rat.
Biochim. Biophys. Acta, 1966, 125, 118-128.

45 - TREMOLIERES A., COLLOMB M.M., TREMOLIERES J.
Effets métaboliques de l'huile de Colza chez l'homme. Cah. Nutr. Diet., 1972, VII, 1, 67-71.

46 - FERNANDES J.H., Van de KAMER J.M., WEIJERS M.A.
The absorption of fats studied in a child with chylothorax. J. Clin. Invest., 1955, 34, 1026.

47 - CRAIG B.M., BEARE ROGERS J.L. - The Beta oxydative degradation of docosenoïc acids to eicosenoïc and octacdenoïc acids in the rats.
Canad. J.Biochem., 1967, 45, 1075-1079.

48 - CARREAU J.P., THORON A., LAPONES D., ROULIN J.
Métabolisme de l'acide érucique. 1) couversion en acide oleique.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1968, 50, 11, 1973-1981.

49 - THORON A. - Interprétation du caractère nutritionnel particulier de l'huile de Colza. Essais sur le porc et le rat. Ann. Nutr. 1969, 23, 1, 103-116.

50 - EVANS J.R. - Importance of fatty acid metabolism in myocardial metabolism.
Circ. Res., 1964, suppl.II, XIV-XV, 96-108.

51. SCHEUER J., OLSON R.E. - Metabolism of exogenous triglycerides by the isolated perfused rat heart.
Amer. J.Physiol., 1967, 212, 2, 301-307.

52 - OLIVECRONA T., BELFRAGE P. - Mechanisms for removal of chyl triglycerides from the circulating blood as studied with ^{14}C glycerol and ^{3}H palmitic labelled chyle.
Biochim. Biophys. Acta, 1965, 98, 81-93.

53 - KORN E.D. - Clearing factor, a heparin activated lipoprotein lipase. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart.
J.Biol. Chem., 1955, 215, 1-26.

54 - RODBELL M., and ROSCOW - Metabolism of chylomicrons and triglyceride emulsions by the perfused rat adipose tissue.
Amer. J. Physiol, 1964, 208, 106-114

55 - RODBELL M. - Localization of lipoprotein lipase in fat cells of rat adipose tissue.
J. Biol. Chem., 1964, 239, 753-755.

56 - EVANS J.R. - Metabolism of palmitic acid in perfused rat heart. Amer. J.Physiol. 1963, 205, 4, 766-770.

57 - CARLSTEN A., HALLGREN B., JAGENBURG R., SVANBORG A., WEKO L. - Myocardial metabolism of glucose, lactic acid, amino acid and fatty acid in healthy human individuals at rest and at different work load. Scand. J.Clin. Lab. Inv. 1961, 13, 418.

58 - SCOTT J.C., FINKELSTEIN L.J., and SPITZER J.J.
Myocardial removal of free fatty acids under normal and pathological conditions.
Amer. J.Physiol., 1962, 203, 482.

59 - OPIE L.H., M.D. - Metabolism of the heart in health and disease. Part I - Amer. Heart J., 1968, 76, 5, 685.

60 - EVANS J.R., HOLLENBERG C.H., and ANGEL A.
Myocardial metabolism of individual unesterified fatty acids. Fed. Proc., 1963, 22, 376.

61 - EVANS J.R. - Cellular transport of fatty acids.
Canad. J. Biochem., 1966, 42, 955.

62 - CHALLONER D.R., STEINBERG D. - The effects of free fatty acids on the oxygen consumption of the perfused rat heart. Amer.J. Physiol., 1966, 210, 280.

63 - LAMPRECHT W. - Regulatory mecanism of the heart muscles cell. Stoffwechsel des Herzmuskeles, transactions of the german Society for Circulation. Dietrich Steinkopf Verlag - Darmstadt 1961.

64 - BING R.J. - Cardial metabolism. Physiol. Rev. 1965, 45, 171.

65 - PANDE S.V., MEAD J.F. - Distribution of long chain fatty acid activating enzymes in rat tissues. Biochim. Biophys. Acta, 1968, 152, 636-638.

66 - PANDE S.V., MEAD J.F. - Long chain fatty acid activation in subcellular preparation from rat liver. J.Biol. Chem. 1968, 243, 2, 352-361.

67 - FRAENKEL G.S., and FRIEDMAN S. - Carnitine in vitamines and hormones.R.S. Harris, G.F. Marrian and K.V. Thimman Eds, N.Y. - Academic press, 1957, p.73.

68 - MARQUIS N.R., and FRITZ I.B. - Enzymological determination of free carnitine concentration in rat tissue. J.Lipid. Res., 1964, 5, 184.

69 - NORUM K.R., BREMER J. - The localization of Acyl CoA carnitine acyl transferase in rat liver cells. J. Biol. Chem., 1967, 242, 407.

70 - FRITZ I.B., YUE K. - Long chain carnitine acyl transferase and the role of acyl carnitine derivatives in the catalytic increase of fatty acid oxydation induced by carnitine. J.Lipid. Res., 1963, 4, 279-288.

71 - BREHER J., and NOKUM K.R. - The localization of Acyl CoA carnitine acyl transferase in rat liver cells. J. Biol. Chem., 1967, 242, 1744.

72 - BREMER J., NORUM K.R. - The effects of detergents on palmityl CoA : carnitine palmityl transferase. J.Biol. Chem. 1967, 242, 3, 1749-1755.

73 - FUTZ I.B. - Carnitine effects on palmitate ^{14}C conversion to CO_2 and glycerides by various tissues. Amer. J.Physiol., 1964, 206, 1217.

74 - FRITZ I.B., KAPLAN E., YUE K., - Specificity of carnitine action on fatty acid oxydation by heart muscle. Amer. J.Physiol., 1962, 202, 117-121.

75 - BRESSLER R., WITTELS B. - The effects of dipheteria toxin on carnitine metabolism in the heart. Biochim. Biophys. Acta, 1965, 104, 39-45.

76 - WILLEBRANDS A.F., Van der VEEN K.J. - The metabolism of elaïdic acid in the perfused rat heart. Biochim. Biophys. Acta, 1966, 116, 583-585.

77 - LEMARCHAL Ph., CLOUET P., BLOND J.P. - Beta oxydations comparées des acides érucique et oléique par les mitochondries de coeur de rat in vitro. C.R. Acad. Sci. D (Paris), 1972, t.274, 1961-1969.

78 - JEN HOOR F., Van de GRAAF H.M., VERGROESEN A.J. Pathophysiological effects of dietary erucic and linoleic acid on myocardial function in rats. International Study group for research in cardiac metabolism April 1972 - Department of physiology of Faculty of Medicine the University of Manitoba - Winnoeg Canada.

79 - BURGH G.E., and WALSH J.J. - Cardiac insufficiency in chimic alcobrolism. Amer. J.Cardiol., 1960, 6, 864.

80 - BURGH G.E., De PASQUALE N.P. - Alcoholic cardiomyopathy (review) - Amer. J. Cardiol., 1969, 27, 5, 723-731.

81 - ALEXANDER C.S. - Electron microscopic observations in alcoholic heart disease.
Brit. Heart J., 1967, 29, 200.

82 - SULKIN N.M., SULKIN D.F. - An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic and autonomic ganglions cells.
Lab. Invest., 1965, 14, 1529.

83 - MUNRO I.C., SALEM F.A., GOODMAN T., HASNAIN S.H.
Biochemical and pathological charges in the heart and liver of rats given brominated cottonseed oil.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 19, 62-70.

84 - MUNRO I.C., MIDDLETON E.J., and GRICE H.C.
Biochemical and pathological changes in rat fed brominated cottonseed oil for 80 days.
Food. Cosmet. Toxicol., 1969, 7, 25-33.

85 - HEGGTVERT H.A., MUNRO I.C., GOODMAN T., SALEM F.A.
Effects of brominated vegetable oils on the heart proceedings of the Canadian federation of biological societies, 1970, 13, 43.

86 - MUNRO I.C., HASNAIN S.H., SALEM F.A., GOODMAN T., GRILE H.C., HEGGTVERT H.A. - Cardiotoxicity of brominated vegetable oils.
Myocardiology, 1972, 1, 588-595.

87 - GRICE H.C., GOODMAN T., MUNRO I.C., WIBERG G.S. and MORRISON A.B. - Myocardial toxicity of Cobalt in the rat.
Ann. NY. Acad. Sci. 1969, 156, 189-194.

88 - SULLIVAN J.F., EGAN J. D. and GEORGE R.P.
Adistinctive myocardiopathy occuring in Omaha (Nebraska) : Clinical aspects.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 156, 526-543.

89 - MORIN Y., TETU A., MERCIER G. - Québec beer-drinkers' cardiomyopathy : clinical and hemodynamic aspects.
Ann. N.Y.Acad. Sci. 1969, 156, 566-576.

90 - GRINVALSKY H.T., FITCH D.M. - A distinctive myocardiopathy ocurring in Omaha (Nebraska) Pathological aspects.
Ann. N.Y. Acad. Sci. ,L969 , 156, 544-565.

91 - BONENFANT J.L., AUGER G., MILLER G., CHENARD J. and ROY P.E.
Quebec beer-drinkers' myocardiosis : pathological aspects. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1969, 156, 576-582.

92 - LEVILLAIN R., ROCQUELIN G., CLUZAN R., VODOVAR N., CAUSERET J. - Aspects biochimiques et anatomo-pathologiques du myocarde chez différentes espèces animales ingérant de l'huile de colza.
Société Française de Cardiologie (20 janvier 1973).

Note N°1 : Dans une communication personnelle, O. et Y. STEIN de l'Université de Jérusalem, ont précisé que les études ultrastructurales et histochimiques qu'ils avaient effectuées ont montré l'absence certaine d'une membrane cernant les inclusions lipidiques.

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

INTRODUCTION 8

PREMIERE PARTIE : Les lésions myocardiques expérimentales 12

I/ Les 3 phénomènes histopathologiques chez le rat 12

1°/ La Lipidose 12
2°/ Les lésions du tissu interstitiel 19
3°/ La nécrose 21

II/ Chez d'autres animaux que le rat 26

1°/ Le porc 26
2°/ Le singe 31
3°/ Le caneton 31
4°/ La gerbille 32
5°/ Le lapin et le cobaye 32

DEUXIEME PARTIE : L'acide érucique et les autres facteurs

Les mécanismes biochimiques 35

I/ L'acide érucique 36

II/ Les mécanismes biochimiques 40

TROISIEME PARTIE : Etude comparative avec d'autres myocardites nutritionnelles 51

I/ Les myocardites aux huiles bromées 52

II/ Les myocardites au cobalt 54

CONCLUSIONS 61

BIBLIOGRAPHIE 64